



Rapport annuel
2010



Le mot de la directrice générale

Ce rapport annuel est l'occasion d'un retour sur les activités de l'Agence de la biomédecine et de tous les professionnels qui relèvent de son champ de compétence pendant l'année 2010, année où elles ont connu une forte notoriété internationale et où elles ont suscité une réflexion extrêmement approfondie de la société française dans le cadre de la préparation de la révision de la loi encadrant nos travaux, révision qui a abouti à l'adoption de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

Dès janvier 2010, en effet, se tenait à Alger le quatrième colloque France-Maghreb qui réunissait des professionnels du prélèvement et de la greffe et des représentants des autorités sanitaires d'Algérie, du Maroc, de Tunisie et de France ; il était l'occasion de réfléchir ensemble à nos pratiques et aux meilleures façons de remplir nos missions pour le bien des patients et grâce à l'engagement des sociétés de nos pays respectifs. Ces valeurs soulignées à Alger sont également le socle qui a permis l'adoption en juillet 2010 de la directive européenne dite « organes », relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation, à l'issue de longs mois de réflexions communes des pays membres de l'Union, directive qui sera prolongée par un plan d'action, en cours d'élaboration. Dans le domaine de la procréation, l'attribution en octobre du prix Nobel de médecine 2010 à Robert Edwards, biologiste britannique, pour ses travaux pionniers sur la fécondation in vitro, soulignait également l'importance universelle du développement des connaissances et de l'amélioration des pratiques dans les domaines de la procréation et de l'embryologie.

En France, la révision de la loi de bioéthique a été pour de nombreux professionnels et pour les services de l'Agence l'occasion d'expliquer la nature de ces activités biomédicales, les enjeux qu'elles recouvrent, tant en termes de santé publique qu'en termes d'éthique. Nous savons que les attentes sont très fortes : il faut donner un nouvel élan à la greffe qui connaît depuis quelques années un plateau alors que le nombre de défaillances terminales d'organes ne cesse d'augmenter et bien que les citoyens français expriment de façon très forte leur soutien au don d'organes, de tissus et de cellules ; il faut garantir un accès égal à des soins de qualité dans les domaines de la procréation, du diagnostic et de la génétique, domaines dont l'organisation est encore récente.

Beaucoup de chantiers sont donc à mener dans les années qui viennent ; le Gouvernement ayant décidé de me confier la direction de l'Agence de la biomédecine pour une nouvelle période de trois ans, je suis heureuse de pouvoir les conduire avec tout le personnel de l'Agence, les professionnels qui accompagnent nos travaux et les associations de patients et de promotion du don qui relaient nos actions.

Emmanuelle Prada-Bordenave
Directrice générale

Sommaire

■ 1. L'identité de l'Agence	06		
1.1. Les missions	08		
1.2. L'organisation	12		
1.3. Les faits marquants de l'année 2010	16		
1.4. Contribution à révision de la loi de bioéthique	17		
1.5. Le contrat de performance 2007-2010	18		
■ 2. L'action de l'Agence en 2010	20		
2.1. Améliorer l'accès à la greffe	22		
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		
GÉRER LE REGISTRE NATIONAL DES REFUS	24		
ASSURER UN RÔLE D'APPUI ET D'ANIMATION EN RÉGION	25		
AUGMENTER LE PRÉLÈVEMENT D'ORGANES	26		
• Le recensement et le prélèvement de donneurs décédés	26		
• Le prélèvement sur donneurs décédés après arrêt cardiaque	28		
• La greffe à partir de donneurs vivants d'organes	29		
• Les greffes dérogatoires virales d'organes	31		
AMÉLIORER L'ÉQUITÉ D'ACCÈS À LA GREFFE D'ORGANES	32		
• La greffe cardiaque	33		
• 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		
• L'utilisation de machines à perfusion des greffons	40		
ALLOGREFFE DE TISSUS COMPOSITES	41		
GREFFE DE TISSUS	41		
APPUI AUX TERRITOIRES D'OUTRE-MER	43		
AMÉLIORER L'ACCÈS À LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES	43		
• Le registre France Greffe de Moelle	44		
• Le sang placentaire	46		
• La greffe de cellules souches hématopoïétiques	48		
AVIS SUR LES AUTORISATIONS	49		
SÉCURITÉ ET QUALITÉ DES GREFFES	50		
• Améliorer la sécurité des greffes	50		
• Promouvoir l'approche qualité et la gestion des risques du prélèvement et de la greffe	51		
ÉVALUATION	52		
• L'exhaustivité et la qualité des données	52		
• Les rapports publiés	53		
• Les études sur le prélèvement et la greffe d'organes	54		
PROGRAMME REIN	54		
FINANCEMENT DES ACTIVITÉS	56		
SOUTIEN ET PROMOTION DE LA RECHERCHE	58		
LUTTE CONTRE LE TRAFIC D'ORGANES	60		
2.2. Améliorer les conditions de prise en charge des activités d'assistance médicale à la procréation et de diagnostic prénatal, préimplantatoire et génétique	61		
ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION	61		
• Lutte contre le tourisme procréatif	66		
DIAGNOSTIC PRÉNATAL	67		
• Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal	67		
• Activités de diagnostic prénatal	68		
DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE	70		
GÉNÉTIQUE POSTNATALE	72		
AUTORISATIONS, AGRÈMENTS ET CONTRÔLE	73		
SÉCURITÉ ET QUALITÉ	76		
• Mettre en œuvre un dispositif de vigilance en AMP	76		
• Développer le management de la qualité	78		
ÉVALUATION	78		
• L'exhaustivité et la qualité des données	78		
• Les rapports publiés	78		
• Les études	79		
FINANCEMENT DES ACTIVITÉS	79		
SOUTIEN ET PROMOTION DE LA RECHERCHE	80		
2.3. La recherche sur l'embryon	82		
AUTORISATIONS, SUIVI ET CONTRÔLE	82		
• Les autorisations	83		
• L'inspection	84		

LE BILAN DES RECHERCHES EN 2010	84	3.3. Le comité médical et scientifique et les groupes de travail	128
• Analyse des renouvellements	84		
• La recherche internationale sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains	90	4. L'accompagnement	130
• Recueil des consentements de don d'embryons à la recherche	93	4.1. Les systèmes d'information	132
2.4. L'action internationale	95	4.2. La politique de ressources humaines	135
UNION EUROPÉENNE ET ORGANISATIONS INTERNATIONALES	95	4.3. Le bilan financier et la performance	142
• Union européenne	95		
• Programmes européens	96	5. Annexes	146
• Conseil de l'Europe	98	GLOSSAIRE DES SIGLES	148
• Autres instances et institutions internationales	98	CONSEIL D'ADMINISTRATION 2008-2011	150
COOPÉRATION	98	CONSEIL D'ORIENTATION 2008-2011	152
2.5. La formation des personnels de santé	101	COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE 2009-2012	153
2.6. La communication et la promotion du don	103	COMITÉ D'EXPERTS « RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES ET L'EMBRYON HUMAIN	154
		CADRE JURIDIQUE	155
3. Le bilan des instances	108	Liste des tableaux et figures du rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine	164
3.1. Le conseil d'administration	110		
3.2. Le conseil d'orientation	112		
• Avis sur les modes de valorisation du don et expressions collectives de reconnaissance	115		
• Avis sur l'accompagnement des couples en diagnostic prénatal	116		
• Avis sur l'utilisation de nouvelles lignées dans le cadre d'un protocole de recherche autorisé	117		
• Avis sur la greffe rénale à partir de donneurs vivants	118		

Les évaluations prévues par la loi de bioéthique sur des sujets spécifiques (art. L1418-1 12°, art. L1231-1, art. 26) sont abordées au fil de ce rapport d'activité :

• évaluation de l'état d'avancement des recherches sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains	82
• analyse des autorisations et agréments délivrés par l'Agence	73
• synthèse annuelle des travaux du conseil d'orientation	112
• état des lieux des éventuels trafics d'organes ou de gamètes et des mesures de lutte contre ces trafics	60/66
• évaluation des conditions de mise en œuvre et examen de l'opportunité de maintenir les dispositions du diagnostic préimplantatoire expérimental	75
• bilan financier et éléments permettant d'apprécier la performance de l'établissement	142
• tous les quatre ans : rapport sur l'application de l'article L1231-1 relatif aux donneurs vivants et notamment des dérogations accordées par l'alinéa 2 (extension du cercle des donneurs vivants)	29

Les données médicales et scientifiques sur les activités présentées dans le présent rapport sont extraites du rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe d'une part et de la procréation et de la génétique humaines d'autre part, disponible dans son intégralité sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine. La liste des tableaux et figures de ce rapport médical et scientifique est donnée en page 164. Les bases de données destinées à l'analyse des activités ont été gelées le 26 février 2011 pour le prélèvement et la greffe d'organes, le 16 mars 2011 pour le prélèvement, la conservation et la greffe de tissus, le 7 mars pour la liste d'attente d'une cornée, le 1^{er} février (donneurs) et le 1^{er} mars 2011 (patients) pour le registre France Greffe de Moelle, le 19 avril 2011 pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques, le 16 mars 2011 pour l'assistance médicale à la procréation, le 14 mars 2011 pour le diagnostic prénatal, le 1^{er} mars pour le diagnostic préimplantatoire et le 10 mars pour la génétique postnatale.



01. L'identité de l'Agence

- Les missions
- L'organisation
- Les faits marquants de l'année 2010
- Contribution à la révision de la loi de bioéthique
- Le contrat de performance 2007-2010

1.1 Les missions



Créée par la loi de bioéthique de 2004, l'Agence de la biomédecine a pour mission de contribuer au développement maîtrisé de toutes les thérapeutiques utilisant des éléments du corps humain, organes, tissus, cellules, gamètes, à l'exception du sang. Elle est compétente dans le champ de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines, avec les activités thérapeutiques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal, de génétique et de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains, et dans le champ de la greffe, dans la continuité de l'Établissement français des Greffes dont elle est issue, avec les activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques.

Son rôle transversal lui permet d'intervenir dans des problématiques complexes avec, sous-tendant toute son action, l'objectif essentiel de sécuriser l'offre de soins, d'assurer son accessibilité et d'améliorer sa qualité en s'assurant de la prise en compte des aspects éthiques. Elle doit contribuer, par l'encadrement, le contrôle, l'évaluation et l'expertise, au respect des règles de sécurité sanitaire et à l'amélioration de la transparence des activités médicales et biologiques relevant de sa compétence. L'Agence participe à l'élaboration, l'évolution et l'application de la réglementation de ces activités, en liaison avec les services de l'État et les professionnels de santé. Après la publication des textes réglementaires, elle met en œuvre les nouvelles dispositions et accompagne les professionnels de santé dans leur application. En matière d'évaluation, elle analyse les résultats des activités pour mesurer leur efficacité et concourir à l'évolution des pratiques.

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

- gère la liste nationale des personnes en attente de greffe 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 ;
- 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 promeut le don de ces éléments.

Dans le champ de l'assistance médicale à la procréation et du diagnostic, 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 centres cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation et des laboratoires de cytogénétique, y compris moléculaire, et de génétique moléculaire ;
- agréé les praticiens pour les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal, de diagnostic préimplantatoire et de génétique humaine ;
- met en œuvre un dispositif de vigilance pour les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation ;
- 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 femmes donneuses d'ovocytes ;
- délivre les autorisations d'importation et d'exportation des cellules reproductives (i.e. les gamètes : spermatozoïdes et ovules) ou de déplacement d'embryons ;
- délivre les autorisations de diagnostic préimplantatoire à titre expérimental (c'est-à-dire associé au typage HLA) ;
- développe l'information sur le don de gamètes et promeut ce don.

Dans le champ de la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires humaines, 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, de conservation et de cession de tissus et de cellules reproductives et de cellules souches embryonnaires 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 les résultats obtenus pour permettre au législateur de décider, au terme de cinq années d'expérience, de l'éventuelle prolongation de l'autorisation de ces recherches.

● **Compétences juridiques de l'Agence en matière d'autorisations et d'inspection**

Activité autorisée	Entité ou acteur autorisé	Compétence de l'Agence de la biomédecine	Autorité compétente pour l'autorisation
Domaine du prélèvement et de la greffe			
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	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	Afssaps
Préparation, conservation, distribution, cession, importation, exportation des préparations de thérapie cellulaire xénogénique	Établissements ou organismes	avis	Afssaps
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	Afssaps
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	Afssaps
Procédés cellules	Établissements, laboratoires et unités de thérapie cellulaire	information	Afssaps
Produits thérapeutiques annexes – autorisation de mise sur le marché (AMM)	Établissements et laboratoires	avis sur demande d'AMM	Afssaps
Recherches biomédicales portant sur la greffe ou l'utilisation d'organes, tissus, cellules humaines ou animales	Établissements, équipes de greffe et de recherche	avis	Afssaps
Domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines			
Activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP)	Établissements et laboratoires	avis	ARS
Activités de diagnostic prénatal (DPN)	Praticiens	agrément et contrôle	
	Établissements et laboratoires	avis	ARS
Activités de diagnostic préimplantatoire (DPI)	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)	autorisation et contrôle	
	Praticiens	agrément et contrôle	
Extension du diagnostic préimplantatoire à titre expérimental (DPI associé au typage HLA)	Centres de diagnostic préimplantatoire (CPDPI)	autorisation et contrôle	
	Praticiens	agrément et contrôle	
Réalisation d'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales	Couples	autorisation et contrôle	
Réalisation d'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales	Établissements et laboratoires	avis	préfet de région / ARS*
Déplacements d'embryons	Praticiens	agrément et contrôle	
Importation et exportation de cellules reproductives (gamètes)	Couples	autorisation et contrôle	
	Établissements et laboratoires	autorisation et contrôle	
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 tissus et cellules embryonnaires ou fœtaux humains destinés à la recherche	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	
Conservation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherches	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	
Produits thérapeutiques annexes – autorisation de mise sur le marché (AMM)	Établissements et laboratoires	avis sur demande d'AMM	Afssaps

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

Définitions:

- 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): insémination artificielle, fécondation *in vitro* (FIV) et toute autre technique 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 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 à titre expérimental (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'embryon: 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 74.

1.2 L'organisation



Le siège de l'Agence de la biomédecine est situé à La Plaine-Saint-Denis 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 **direction médicale et scientifique**, essentiellement composée de médecins et de biostatisticiens, anime la politique médicale et suit son application. Son organisation reflète les axes de cette politique: Stratégie, Sécurité-Qualité, Évaluation, Coordination du programme REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie), Relations internationales – Éthique, Recherche, mission Organisation et financement des activités de soins. Elle s'appuie sur de nombreux groupes de travail composés de professionnels cliniciens, biologistes et chercheurs.

La **direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe – organes-tissus** intègre les quatre services de régulation et d'appui (SRA) et le pôle national de répartition des greffons (PNRG).

- Chacun des **quatre SRA** a la responsabilité d'une ou plusieurs 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. Les SRA assurent la régulation des prélèvements, 24 heures sur 24, à l'échelon interrégional et en étroite relation avec les équipes médico-chirurgicales de greffe. Parallèlement à cette mission opérationnelle, ils représentent l'Agence de la biomédecine au niveau régional, en particulier auprès des nouvelles agences régionales de santé. Dans le domaine du prélèvement et de la greffe, ils interviennent en appui des acteurs de santé en favorisant la mise en place de réseaux associant tous les établissements impliqués dans le prélèvement et la greffe et en développant l'information des personnels de santé et du public.
- Le **PNRG**, localisé au siège de l'Agence, est responsable des listes nationales des patients en attente de greffe d'organes et de cornée et du registre national des refus de prélèvement d'organes et de tissus. Il comprend également la plateforme nationale de répartition des greffons qui, depuis le 5 janvier 2010, assure la répartition et l'attribution des greffons aux malades de toutes les équipes sur l'ensemble du territoire national.

La **direction du registre France Greffe de Moelle** gère le fichier national des donneurs de cellules souches hématopoïétiques 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 cellules souches hématopoïétiques non apparentée a été posée.

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 de la biomédecine et notamment des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et des projets de recherche sur l'embryon ou les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh). Dans le cadre de ce contrôle, elle effectue notamment les visites d'inspection sur site pour lesquelles elle peut se faire assister, pour les CPDPN, par un médecin inspecteur de santé publique désigné par l'ARS concernée et, pour les équipes de recherche autorisées à conduire un protocole de recherche, par un expert désigné par la directrice générale de l'Agence de la biomédecine. Elle instruit par ailleurs les avis demandés à l'Agence de la biomédecine par les ARS (ou les préfets dans l'attente des SROS de la génétique) qui délivrent les autorisations d'activités d'AMP, de DPN et d'analyses de génétique constitutionnelle. Elle est chargée de la synthèse annuelle des rapports d'inspection des services déconcentrés sur les activités d'AMP. Elle participe enfin à l'évaluation et à l'analyse des risques de l'ensemble des activités du domaine de la procréation, de la génétique humaine et de la recherche sur l'embryon.

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.

La **direction des systèmes d'information** définit et met en œuvre le schéma directeur des systèmes d'information indispensables à l'exercice des missions de l'Agence, en particulier à l'évaluation des activités qu'elle encadre. Dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes, le système d'information de l'Agence permet de gérer la liste d'attente et la répartition

des greffons : utilisés par de nombreux acteurs impliqués dans les établissements de santé, certains de ces outils doivent être, en raison de l'urgence vitale associée à ces activités, opérationnels 24 heures sur 24, 365 jours par an.

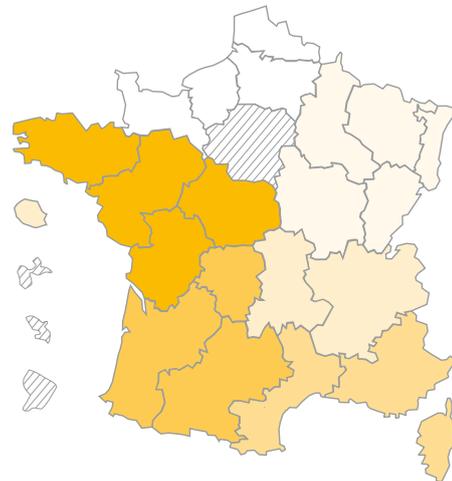
La **direction administrative et financière** joue un rôle déterminant dans la mise en œuvre de la politique définie par l'Agence, en collaboration étroite avec les autres directions. Elle a en charge l'élaboration et la gestion financière et comptable du budget, le contrôle de gestion, les achats, les 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 gère également les appels d'offres de chercheurs ou les conventions de recherche et 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 et la gestion individuelle des agents, dont les effectifs ont été renforcés notamment depuis la création de l'Agence en 2005.

Le **centre de documentation** gère un fonds documentaire extrêmement riche sur les missions de l'Agence. Il accueille ou renseigne à distance les personnels de l'Agence ainsi que les professionnels et les étudiants.

● 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/La Réunion

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

L'Agence de la biomédecine partenaire des agences régionales de santé

La création des agences régionales de santé (ARS) dont le champ de compétence prend en compte l'ensemble de la problématique de santé a conduit l'Agence à s'organiser pour poser les bases d'un partenariat efficace avec elles dans l'ensemble de ses missions. Les SRA sont devenus leurs interlocuteurs privilégiés en région et constituent le relais entre elles et les différentes directions et collaborateurs de l'Agence. Au nom de l'Agence, les chefs des SRA ont rencontré toutes les directions des ARS durant l'année 2010 et les premiers mois de l'année 2011 afin d'établir le contact, de leur présenter les missions de l'Agence et d'évoquer les problématiques propres à leur région. Un « kit » de documents et informations sur les missions de l'Agence leur a été remis à cette occasion : rapports nationaux et régionaux de chaque domaine d'activité, rapports de la mission d'inspection, modalités de financement des activités et documents budgétaires, recommandations du conseil d'orientation, outils de certification, articles de presse... L'Agence de la biomédecine a par ailleurs organisé en décembre 2010 une rencontre d'information avec les représentants de l'ensemble des ARS consacrée aux missions croisées des ARS et de l'Agence dans l'encadrement des activités d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal et de génétique.

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 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. Il est composé de 33 membres, représentants des différents ministères et établissements publics à caractère sanitaire et personnalités qualifiées dans les domaines de compétence de l'Agence. À l'issue d'un premier mandat de trois ans, un nouveau conseil d'administration et sa présidente, la professeure Mauricette Michallet, ont été nommés respectivement par arrêté du 18 juin 2008 et décret du 5 juillet 2008.

Le conseil d'orientation veille à la cohérence de la politique médicale et scientifique de l'Agence, ainsi qu'au respect des principes réglementaires et éthiques applicables à ses activités. Il émet plus particulièrement un avis sur les demandes d'autorisation de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains. Ses 25 membres sont des experts scienti-

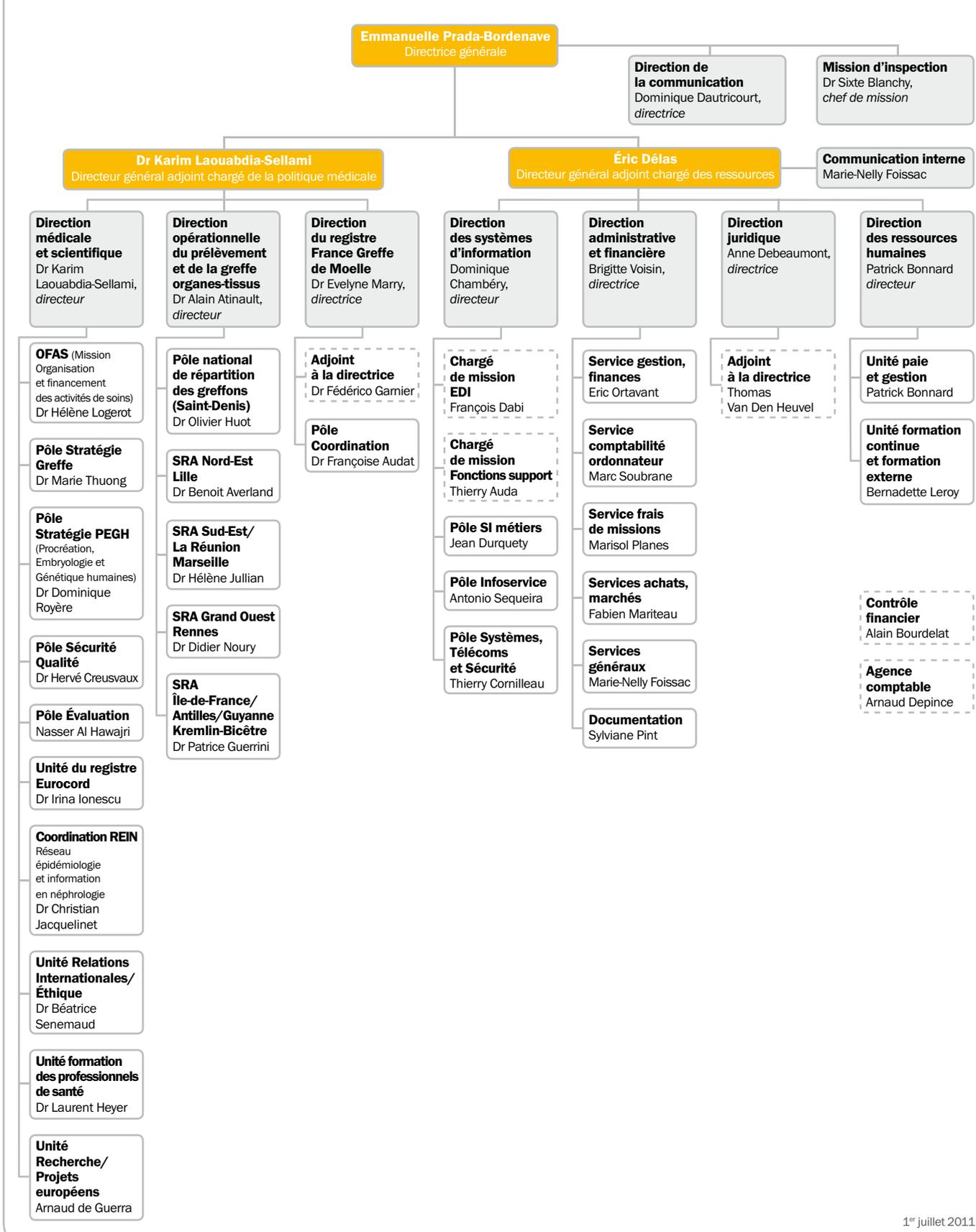
fiques et médicaux, des représentants d'associations, des personnalités qualifiées, des parlementaires et des membres de diverses institutions : Conseil d'État, Cour de cassation, Comité consultatif national d'éthique, Commission nationale consultative des droits de l'homme. Au terme d'un premier mandat de trois ans, un nouveau conseil d'orientation, présidé par le professeur Sadek Beloucif, a été nommé par arrêté du 7 juillet 2008.

Le mandat de ces deux instances, de trois ans, arrive à son terme en 2011 et de nouvelles instances seront nommées.

Pour l'expertise médicale, le directeur général s'appuie sur **le comité médical et scientifique**, qui assure auprès de lui un rôle de conseil et de proposition. Il réunit des professionnels représentatifs des sociétés savantes du prélèvement, de la greffe et de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines. Sa composition relève d'une décision du directeur général de l'Agence. Il comporte aujourd'hui 30 membres, experts médicaux et scientifiques dans les domaines de compétence de l'Agence, nommés par la directrice générale de l'Agence de la biomédecine par décision du 26 janvier 2009.

Le rôle et l'action de ces instances sont développés dans le chapitre « Le bilan des instances » page 108 et leur composition détaillée est donnée en annexe.

● Organigramme de l'Agence



1.3 Les faits marquants de l'année 2010



5 janvier

La plateforme nationale de répartition des greffons devient opérationnelle.

8-10 janvier

Alger accueille le 4^e colloque France-Maghreb sur le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules.

11 février

Premier patient greffé en France d'un foie prélevé sur un donneur décédé après arrêt cardiaque réfractaire.

9 février

La commission nationale d'AMP vigilance est créée par arrêté ministériel.

18 mars

Lancement du projet européen *Soho Vigilance & Surveillance*.

13 avril

Le conseil d'administration approuve le nouveau financement des banques de sang placentaire : 34 M€ sur le plan cancer.

avril

L'Agence remet un rapport d'information au Parlement et au Gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques dans le champ de la greffe, de la reproduction et des cellules souches.

25 mai

Signature de la convention de collaboration avec Orphanet (Inserm) pour l'élaboration du rapport annuel d'activité et de diagnostic postnatal en génétique constitutionnelle.

7 juin

Première réunion de la commission nationale d'AMP vigilance. Elle approuve le rapport d'AMP vigilance pour l'année 2009.

22 juin

À l'occasion de la 10^e journée nationale de réflexion sur le don d'organes et des 10 ans du « plan greffe 2000-2003 », la ministre en charge de la santé confie à l'Agence de la biomédecine l'élaboration d'axes stratégiques pour donner un nouvel élan à la greffe.

1^{er} juillet

L'Agence reprend la gestion du registre Eurocord de données cliniques de suivi des patients greffés avec des unités de sang placentaire dans le monde.

7 juillet

La directive « organes » 2010/53/UE du Parlement et du Conseil de l'Union européenne relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation est adoptée.

20 juillet

Lancement du projet européen *Coorenor*.

septembre

La décision par l'ARS de Guyane d'intégrer le réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) achève la couverture nationale du réseau (26 régions).

21 octobre

Le projet de révision de la loi de bioéthique de 2004 est déposé à l'Assemblée nationale.

16 décembre

L'Agence organise une réunion de représentants de l'ensemble des ARS sur l'encadrement des activités d'AMP, de DPN et de génétique : missions croisées des ARS et de l'Agence.

23 décembre

Le décret relatif aux règles de sécurité sanitaire pérenne et encadre la possibilité de greffer des organes de donneurs porteurs de marqueurs d'une infection ancienne et guérie aux virus des hépatites B et C.

1.4 Contribution à la révision de la loi de bioéthique



L'Agence de la biomédecine a mis au service de la préparation de la révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004 son expertise d'agence sanitaire chargée mettre en œuvre la loi. Elle a également apporté ses compétences techniques. Sa contribution s'est inscrite dans le dispositif mis en place par le Gouvernement pour préparer et documenter le débat parlementaire.

En mai 2008, elle avait établi, à la demande du directeur général de la santé, des bibliographies complètes sur 9 thèmes relatifs à cette loi.

Sur le plan éthique, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine avait délivré en juin 2008 sa « contribution aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique – leçons d'expériences 2005-2008 et questionnements ». Le document est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr).

En octobre 2008, l'Agence a remis à la ministre chargée de la santé, à sa demande, le « bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004 », bilan pratique de la mise en œuvre effective de la loi au regard de l'évolution de la science et des pratiques médicales, complété par une étude comparative de l'encadrement juridique international.

Elle a également recueilli et transmis à la ministre en janvier 2009 les contributions que les sociétés savantes, les associations, les fédérations hospitalières et les autres agences sanitaires souhaitaient apporter à la réflexion.

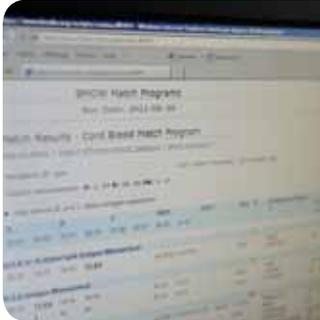
L'Agence est intervenue en support du comité de pilotage des états généraux de la bioéthique nommé le 28 novembre 2008 par décret du Président de la République. Elle a apporté en 2009 son concours à la mise en œuvre de ces états généraux (conseil pour la nomination des experts chargés de la formation des jurys des trois forums citoyens, constitution d'une base documentaire et législative sur la bioéthique, appui à l'organisation des trois forums régionaux et du colloque national de conclusion). Cette mission spécifique lui ayant été confiée, elle a conçu et animé le site Internet interactif dédié aux états généraux de la bioéthique.

Tout au long de l'année 2010, l'Agence a apporté son expertise sur les questions débattues du projet de loi du Gouvernement, en particulier lors de son examen par le Conseil d'État à l'automne 2010.

Le projet de loi du Gouvernement a été discuté à l'Assemblée nationale en février 2011 et au Sénat en avril puis, en deuxième lecture, à l'Assemblée en mai et au Sénat en juin.

Votée le 23 juin, la loi a été promulguée le 7 juillet 2011 (loi n°2011-814 relative à la bioéthique, publiée au Journal Officiel du 8 juillet 2011).

1.5 Le contrat de performance 2007-2010



Les 9 orientations stratégiques définies conjointement avec les ministères chargés de la santé et du budget sont :

- 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.

Le contrat de performance 2007-2010 engage réciproquement l'Agence de la biomédecine et l'État pour 4 ans. Il comporte des *orientations stratégiques* qui guident les travaux de l'Agence dans la réponse à ses missions, des *objectifs opérationnels* dont certains sont mesurés par des indicateurs d'activité et de performance et des *moyens* qui sont nécessaires à la mise en œuvre de ce contrat. Après approbation par le conseil d'administration, il a été signé le 22 mars 2007 par le ministre chargé de la santé, le ministre chargé du budget et la directrice générale de l'Agence. En complément, l'Agence a précisé dans des *fiches opérationnelles* les actions concrètes qu'il convient de mener.

Ce contrat répond aux impératifs de la loi organique relative aux lois de finances, la LOLF, qui organise le budget de l'État en programmes assortis d'objectifs et d'indicateurs de performance.

Par ce contrat de performance, qui marque une étape essentielle dans le développement des missions confiées par la loi de bioéthique à l'Agence de la biomédecine, l'État prend acte des moyens nécessaires à l'exercice des missions de l'Agence et adopte le principe d'un réexamen annuel de ces moyens en fonction des réalisations et des évolutions du contexte. L'Agence rend compte chaque année de l'exécution du contrat à ses tutelles afin d'évaluer l'avancement, d'analyser les écarts avec les engagements et de proposer, si nécessaire, des ajustements.

Le contrat de performance permet à l'Agence d'inscrire son action dans une ligne directrice claire et selon des moyens définis. L'attribution effective des moyens identifiés au contrat, depuis le début du contrat, est un élément déterminant de cette mise en perspective.

Un avenant de prolongation d'un an du contrat de performance, jusqu'au 31 décembre 2011, a été approuvé par le conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine le 29 juin 2010 et signé par les tutelles le 20 mai 2011. Cet avenant fixe trois objectifs supplémentaires à l'Agence : le développement de la conservation du sang placentaire, l'extension du programme REIN et l'intégration du registre Eurocord.

Les éléments marquants de l'exercice des missions de l'Agence en 2010 qui se dégagent du bilan annuel de la mise en œuvre du contrat et de l'analyse des indicateurs sont développés dans le présent rapport d'activité :

- après un palier en 2009, nouvelle progression de l'activité de greffe ;

- intégration du registre Eurocord à l'Agence le 1^{er} juillet 2010 ;
- renforcement de l'appui au développement de la conservation du sang placentaire ;
- couverture de la totalité des régions par le programme REIN ;
- poursuite de l'investissement dans les domaines de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et des examens des caractéristiques génétiques (premier rapport d'activité annuel de génétique postnatale, dispositif d'AMP vigilance intégralement mis en œuvre, recommandations de bonnes pratiques...);
- forte implication auprès des ARS ;
- contribution aux travaux préparatoires à la révision de la loi de bioéthique ;
- ton plus positif de la communication sur le don d'organes, valorisant le geste de don.

La mission d'évaluation de la mise en œuvre du contrat, initialement prévue en 2008, a été décalée. L'IGAS a été saisie par la ministre en charge de la santé le 9 novembre 2010 pour réaliser cette évaluation.

L'Agence a entamé en 2010 la réflexion sur ses enjeux stratégiques pour la période 2011-2014. Dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, elle a dressé le bilan de 10 années de développement depuis le plan greffe 2000-2003 et proposé à sa tutelle des axes stratégiques pour donner un nouvel élan pour la greffe. Tous ces travaux alimenteront les axes de travail du prochain contrat de performance.



02. L'action de l'Agence en 2010

- 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



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 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 ; 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 collèges 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 la direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe – organes-tissus (DOPG), qui regroupe les quatre services de régulation et d'appui interrégionaux (SRA) et le pôle national de répartition des greffons (PNRG).

Toute personne en état de mort encéphalique recensée comme donneur potentiel est signalée au régulateur du SRA dont elle relève par la coordination hospitalière de l'établissement

de santé préleveur. Celle-ci demande l'interrogation du registre national des refus, géré par l'Agence, 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 qui appelle les différentes équipes de greffe dans l'ordre de la liste, ces dernières étant 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. L'Agence de la biomédecine contribue, par son intervention tout au long du processus, à ce que la réglementation sanitaire soit respectée. 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.

Cette organisation de la régulation et de la répartition des greffons au sein de la DOPG est entrée en vigueur le 5 janvier 2010 avec la création de la plateforme nationale de répartition des greffons : elle centralise la fonction de répartition qui était auparavant assurée au sein de chaque SRA en interaction avec le pôle national de répartition des greffons.

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 français s'appuie sur des priorités pour certaines catégories de patients. Un greffon peut notamment être proposé prioritairement et successivement au bénéficiaire 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 collèges 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 collèges d'experts sont renouvelés tous les deux ans et chaque collège est réuni une fois par an pour dresser le bilan de l'activité des experts.

Les demandes d'avis aux collèges d'experts en 2010 :

- 334 pour une greffe thoracique qui ont donné lieu à 376 appels d'experts ;
- 505 pour une greffe hépatique qui ont donné lieu à 820 appels d'experts ;
- 111 pour une greffe rénale ou pancréatique qui ont donné lieu à 186 courriers aux experts.

De la réorganisation territoriale à la certification ISO 9001 de la plateforme nationale de répartition des greffons

La démarche de réorganisation des services de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence a pris fin au tout début de l'année 2010 avec le lancement de la plateforme nationale de répartition des greffons, troisième étape majeure de cette réorganisation (après la réorganisation territoriale en mai 2007 et la création de la direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe – organes-tissus en juillet 2008). Dès lors, l'Agence s'est engagée dans une démarche de certification de la qualité du processus de régulation-répartition.

La réorganisation territoriale, motivée par une adaptation optimale aux interrégions des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS), a abouti à la définition de 7 zones interrégionales de prélèvement et de répartition (ZIPR) des greffons. Chaque SRA a en charge une ou plusieurs ZIPR :

- 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 / La Réunion : 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).

La création de la DOPG a favorisé la cohésion des différents SRA et du PNRG, ainsi que l'harmonisation des pratiques de régulation, qui différaient pour des raisons historiques ou géographiques et étaient marquées par des habitudes de fonctionnement avec les hôpitaux au niveau local.

La plateforme nationale de répartition des greffons, qui est opérationnelle depuis le 5 janvier 2010, permet de dissocier les processus de régulation et de répartition-attribution, jusqu'alors assurés tous deux par les SRA. La phase de régulation, qui est au cœur du métier des coordinations hospitalières de prélèvement, reste régionale : elle s'appuie sur les compétences des SRA, qui connaissent bien les particularités des établissements préleveurs de leurs ZIPR. La fonction de répartition est quant à elle centralisée au niveau de la plateforme nationale qui prend en charge la totalité des propositions de greffons aux équipes, sans échelon intermédiaire. Jusqu'à présent, les transmissions et traitements de dossiers étaient en effet démultipliés dès lors qu'aucun receveur n'était trouvé dans la zone interrégionale de prélèvement du donneur ou qu'un ou plusieurs patients en attente étaient prioritaires dans d'autres régions. Cette réforme accroît l'efficacité de la répartition et de l'attribution grâce au gain de temps entre la première proposition d'un greffon à une équipe et la décision de son attribution. Elle facilite également la mutualisation des greffons au niveau national. D'autres

bénéfices sont attendus de cette nouvelle plateforme nationale, notamment la vision en temps réel de l'activité de prélèvement et des possibilités de proposition des greffons, la standardisation des pratiques de répartition et le recentrage des SRA sur leur mission d'aide et d'appui, auprès des coordinations hospitalières et des réseaux de prélèvement notamment. Les SRA ont en effet dû faire face, à moyens quasiment constants, à l'augmentation de la charge de travail liée à l'augmentation, d'année en année, du recensement et du prélèvement. La création de cette plateforme nationale de répartition a été approuvée par le conseil d'administration le 30 juin 2009. Elle s'est accompagnée du renforcement et de la professionnalisation des personnels du PNRG grâce au recrutement d'infirmiers de répartition.

La procédure de régulation-répartition a été conçue en vue d'une **certification de la qualité**. Le projet de certification du système de management de la qualité des activités de régulation-répartition selon la norme ISO 9001 : 2008 a été engagé en fin d'année 2010 et les premières réunions du comité de pilotage et du groupe de travail se sont tenues en janvier 2011.

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 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 révocable 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 fins thérapeutiques ou à fins scientifiques. »

L'interrogation du registre national des refus en vue d'un prélèvement est opérationnelle depuis 1998. Au total, le registre comptait **81 715 oppositions valides** au 31 décembre 2010 et **103 refus** ont été identifiés lors d'interrogations depuis 1998 : 62 refus de prélèvement de tissus, 13 refus de prélèvement d'organes, 21 refus de prélèvement à but scientifique et 7 refus d'autopsie médicale. Dans ces situations, toute procédure a été arrêtée.

En 2010, 2 984 inscriptions au registre national des refus ont été enregistrées (**4 302** en 2009).

En 2010 :

Le RNR a reçu **4 302 courriers**, ce qui a généré :

- 2 984** inscriptions validées
- 1 140** modifications d'inscriptions et demandes d'accès CNIL
- 77** annulations

Il a fait l'objet de **18 137 interrogations** :

- 10 860** pour un prélèvement à but thérapeutique
- 6 673** pour un prélèvement à but scientifique
- 604** pour un prélèvement à but d'autopsie

18 refus ont été identifiés :

- 8** de prélèvement de tissus à but thérapeutique
- 2** de prélèvement d'organes à but thérapeutique
- 8** de prélèvement à but scientifique
- 0** d'autopsie

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

Les services de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence 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 (206 à fin 2010), 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 (depuis le 1^{er} avril 2010), ainsi que des associations de patients ou d'usagers.

Les SRA tissent avec ces acteurs un véritable maillage par 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 aident à la mise en place de 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 2010). Ils sont particulièrement attentifs aux moyens hospitaliers dédiés au recensement et au prélèvement au travers de la tarification à l'activité (T2A) 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, en publiant des lettres d'information 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 sont également en charge de l'organisation des neuf comités « donneur vivant » répartis en région qui autorisent les prélèvements sur donneurs vivants d'organes et, si le donneur potentiel est mineur, de moelle osseuse.

Organisation territoriale de la greffe

L'Agence de la biomédecine participe activement à l'organisation territoriale de l'activité de greffe pour améliorer l'équité d'accès à cette thérapeutique et la prise en charge des malades en attente de greffe ou ayant bénéficié d'une greffe. Elle intervient également dans l'élaboration des schémas régionaux de l'insuffisance rénale chronique ou de la réanimation.

Les schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS) de la greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques (CSH), sur lesquels l'Agence rend un avis, ont été arrêtés en 2008, mais l'Île-de-France et La Réunion relevant d'une organisation différente, les arrêtés fixant leurs schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS) ont été signés à la mi-2010.

AUGMENTER LE PRÉLÈVEMENT D'ORGANES

Afin d'étendre les possibilités de greffe pour des patients toujours plus nombreux, l'Agence met tout en œuvre pour faire augmenter le recensement et le prélèvement d'organes dans les établissements de santé.

Son action se développe autour de plusieurs axes : améliorer le recensement et le prélèvement de donneurs en état de mort encéphalique, développer le prélèvement sur des donneurs vivants et des personnes décédées après un arrêt cardiaque, élargir les critères de prélevabilité des donneurs à la lumière des progrès scientifiques, des pratiques et des résultats obtenus dans le domaine de la greffe.

L'activité de prélèvement d'organes, en augmentation régulière depuis 1994, est en légère régression en 2009 et 2010. Le taux d'opposition au prélèvement reste stable au-dessus de 30 % des personnes en état de mort encéphalique recensées (il n'a été porté en deçà qu'en 2007).

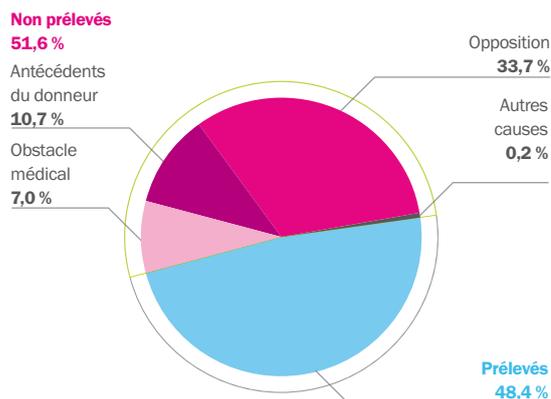
Néanmoins, l'activité de greffe d'organes qui semblait atteindre un plateau en 2009 a légèrement progressé en 2010. Hormis pour le cœur et le bloc cœur-poumons, elle a augmenté pour tous les organes : le rein, le foie, les poumons, le pancréas et l'intestin.

• Prélèvement d'organes sur personnes décédées en 2010

Personnes en état de mort encéphalique recensées	3 049	soit 47,1 par million d'habitants
Donneurs en état de mort encéphalique prélevés	1 476	soit 22,8 par million d'habitants
Donneurs décédés après arrêt cardiaque prélevés	62	
Pourcentage d'opposition	33,7 %	des personnes recensées

LE RECENSEMENT ET LE PRÉLÈVEMENT DE DONNEURS DÉCÉDÉS

• Devenir des sujets en état de mort encéphalique recensés en 2010

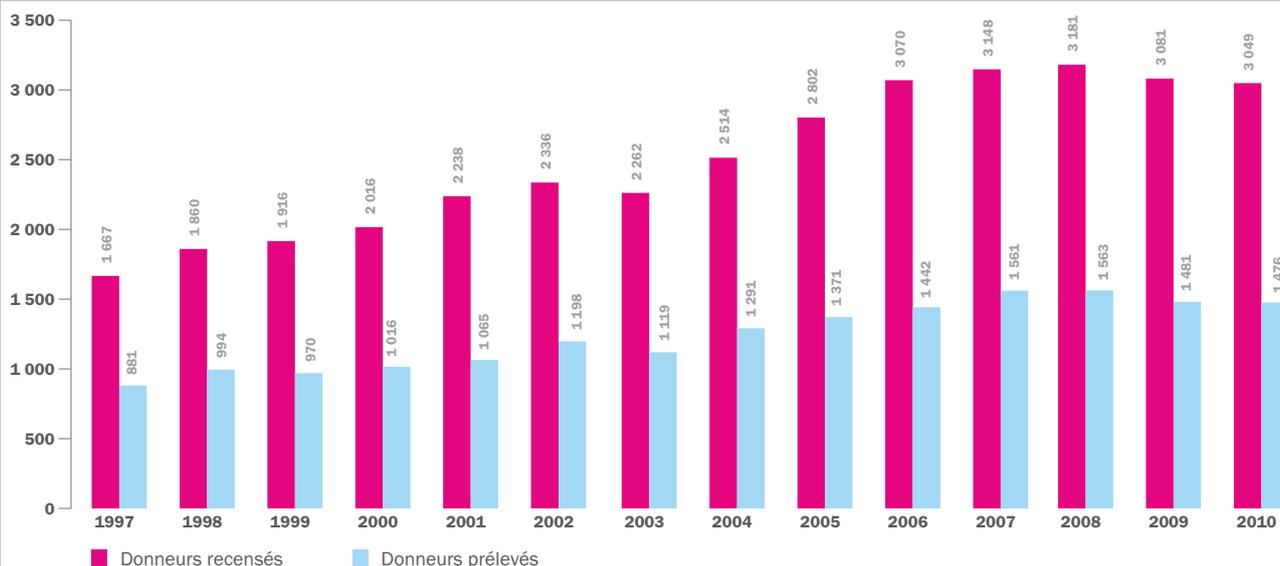


Opposition : opposition au prélèvement d'organes (du défunt ou médico-légale)

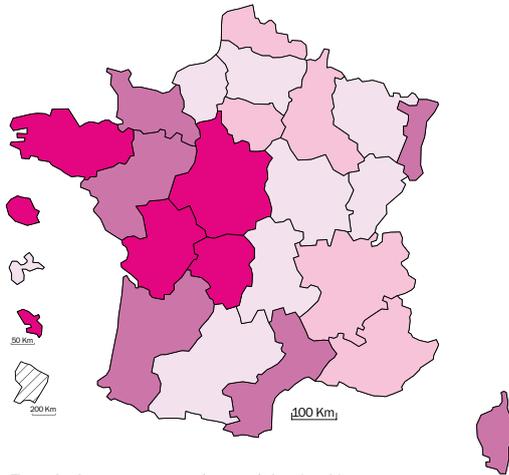
Obstacle médical : problèmes de maintien de l'homéostasie du donneur, essentiellement hémodynamiques

Antécédents médicaux : âge, sérologies positives, infections, antécédents pathologiques du sujet

• Personnes en état de mort encéphalique recensées et prélevées



• Taux de sujets en état de mort encéphalique recensés par million d'habitants en 2010

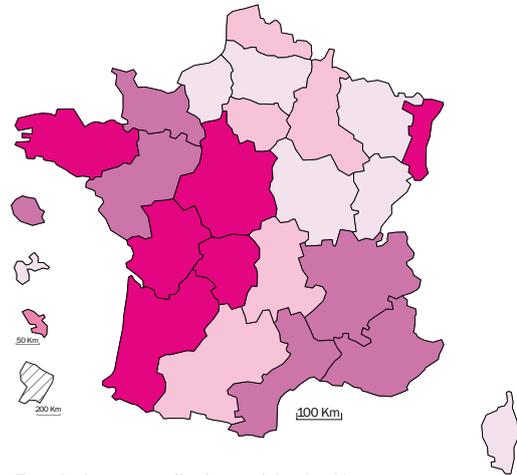


Taux de donneurs recensés par région (pmh)

31,5 à 41,6	Sans centre autorisé
41,7 à 48,2	pmh : par million d'habitants
48,3 à 53,8	
53,8 à 69,2	

Source : Agence de la biomédecine (2010)

• Taux de donneurs en état de mort encéphalique prélevés par million d'habitants en 2010

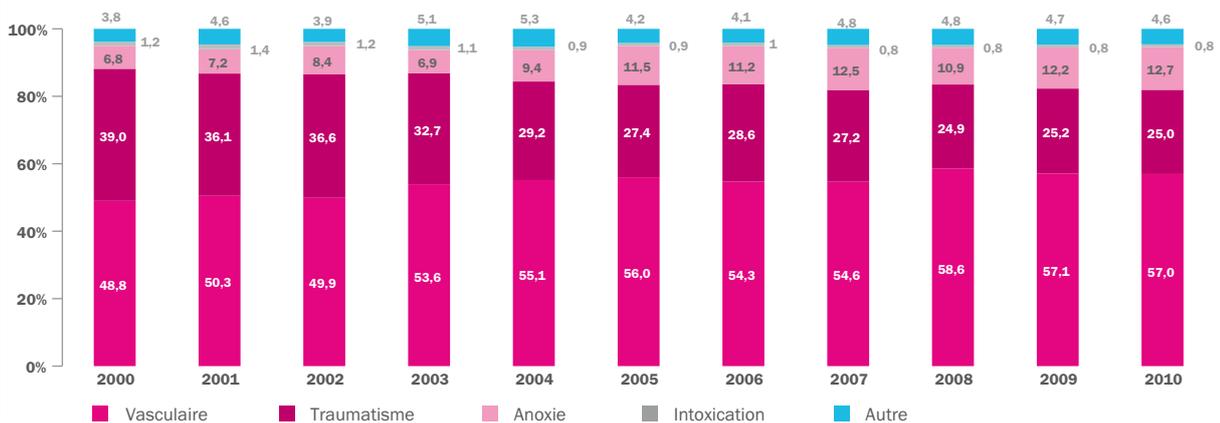


Taux de donneurs prélevés par région (pmh)

15,2 à 17,9	Sans centre autorisé
18,0 à 21,0	pmh : par million d'habitants
21,1 à 26,0	
26,1 à 33,8	

Source : Agence de la biomédecine (2010)

• Évolution de la proportion des causes de décès des personnes en état de mort encéphalique recensées



Depuis plusieurs années, 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 412 % en 10 ans). Parallèlement à ce vieillissement de la population des sujets en état de mort encéphalique,

les causes de décès tendent également à se modifier avec le temps : la part de décès par traumatisme (cause de décès plus fréquente chez les personnes jeunes) tend à diminuer au cours du temps au profit des décès vasculaires (cause de décès plus fréquente chez les personnes âgées).

Le réseau des coordinations hospitalières de prélèvement

Pour favoriser le prélèvement multi-organes sur donneurs décédés, l'Agence de la biomédecine apporte un soutien constant **aux coordinations hospitalières de prélèvement**. Elle développe les échanges entre elles en créant des lieux de rencontre (groupes de travail regroupant médecins et infirmiers, réunions nationales et interrégionales de formation et d'information). L'Agence dispense également des formations spécifiquement dédiées aux personnels des coordinations (voir le chapitre « Formation des personnels de santé » page 101) et consolide au niveau national leur rapport annuel d'activité. Elle apporte également son appui aux directions d'établissements hospitaliers dans les domaines de l'organisation des activités, de la tarification, de la certification et de la formation.

Le groupe de travail des coordinations hospitalières consacré à l'abord des proches des patients en état de mort encéphalique a mené une enquête auprès de l'ensemble des coordinations hospitalières dans l'objectif d'observer les conditions de réalisation de ces entretiens par comparaison au référentiel établi par l'Agence et de tester leur valeur prédictive quant à l'opposition au don exprimée par les proches. L'analyse des résultats de cette enquête a soulevé de nombreuses questions, notamment sur les modalités de l'entretien, l'importance de la présence du médecin réanimateur ou le moment opportun pour le mener. Elle sera donc complétée en 2011-2012 par une étude sur les déterminants de la position des proches lors de l'entretien.

2010, année de l'implantation de « Cristal action » dans les établissements de santé

Depuis le 1^{er} janvier 2010, « Cristal action » remplace *Donor Action*, programme européen de recensement des donneurs potentiels qui était mis à la disposition des hôpitaux depuis 2001. Conservant la philosophie de *Donor Action*, *Cristal action* est une démarche destinée à augmenter le recensement des donneurs d'organes et à améliorer la qualité de leur prise en charge et de celle de leurs proches. Outil d'évaluation de l'activité et des pratiques, il 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 de 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.

Parmi les 46 établissements utilisateurs de *Donor Action*, 33 ont basculé vers *Cristal action* en 2010. Un hôpital a arrêté le programme faute de moyens humains. La formation « les bases de *Cristal action* » a été dispensée à 34 établissements, parmi lesquels 6 ont mis en place le programme dans

le second semestre 2010 tandis que 8 autres le feront en 2011. De plus, 11 nouveaux centres demandeurs envisagent d'adhérer au programme en 2011.

L'outil informatique sur lequel s'appuie *Cristal action*, intégré au système d'information de l'Agence de la biomédecine, évite aux utilisateurs les doubles saisies de données, désormais harmonisées avec celles du module « donneur » de l'application *Cristal*. Une relecture du dossier et un complément d'information sont nécessaires pour la validation. Des retours d'information sont disponibles dans l'Infoservice de l'Agence.

LE PRÉLEVEMENT SUR DONNEURS DÉCÉDÉS APRÈS ARRÊT CARDIAQUE

En accord avec les recommandations du comité d'éthique de l'Établissement français des Greffes diffusées en juin 2004 et après modification de la réglementation (décret du 2 août 2005) autorisant les équipes médicales à mettre en place des moyens de préservation des organes en attendant l'entretien avec les proches, le prélèvement d'organes sur des sujets décédés après arrêt cardiaque (et non par mort encéphalique) a démarré en France en 2006 à la condition que tous les centres adoptent une procédure médicale et chirurgicale commune. Un comité de pilotage coordonné par l'Agence a rédigé l'ensemble des procédures et encadré le démarrage et le suivi de cette activité de prélèvement, de rein dans un premier temps, puis de foie en 2010.

Conformément au décret, 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 du protocole médical et de transmission des données de suivi à des fins d'évaluation. Le démarrage effectif de l'activité dans l'établissement est toujours différé car l'organisation de ce type de prélèvement est très contraignante en termes de formation et de logistique.

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 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. L'efficacité de cette stratégie est aussi économique : liquide de perfusion économisé, moindre recours à la dialyse en post-greffe, diminution de la durée moyenne de séjour et amélioration des résultats de la greffe à moyen et long terme.

Sur les **12 centres** qui ont signé la convention et sont donc autorisés à pratiquer ce type de prélèvement, 10 ont effectivement débuté l'activité et 8 ont été actifs en 2010. Un centre non actif n'a pas renouvelé sa demande d'autorisation. Trois hôpitaux ont signé un avenant en vue de débiter l'activité de prélèvement du foie (dont un en mars 2011).

L'activité de **prélèvement de rein** est en progression sensible avec 79 greffes rénales réalisées en 2010, contre 62 en 2008 et 70 en 2009 (au total 245 depuis le début du programme). L'analyse de l'activité de l'année 2010 confirme l'amélioration progressive de l'efficacité du programme grâce à l'expérience accumulée par les équipes : le taux de greffe est plus élevé malgré la persistance d'un taux élevé de donneurs recensés non prélevés (51 %). L'activité de **prélèvement du foie** a effectivement démarré en 2010, avec 3 prélèvements suivis de greffe.

Parmi les modalités du programme, l'abord des proches de donneurs décédés après arrêt cardiaque réfractaire en milieu intra- et extrahospitalier fait l'objet de recommandations spécifiques élaborées par le groupe de travail des coordinations hospitalières. Cette étape importante a été engagée en 2009 et la diffusion des recommandations est prévue en 2011, après validation par les sociétés savantes concernées.

• La greffe à partir de donneurs décédés après arrêt cardiaque

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

LA GREFFE À PARTIR DE DONNEUR VIVANT D'ORGANE

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.

Pour répondre aux attentes des patients et de leurs familles et favoriser ce type de greffe, la loi de bioéthique de 2004 a élargi le cercle des donneurs vivants d'organes. 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 page suivante.

L'Agence de la biomédecine est chargée de la gestion de ces comités d'experts, dénommés « comités donneur vivant », et

de la tenue d'un registre national de suivi de l'état de santé des donneurs vivants, sans limite dans le temps. Elle s'efforce également, par différents moyens, de favoriser ce type de greffe pour les patients, d'en améliorer les conditions de réalisation pour les équipes tout en s'assurant des mesures de protection pour les donneurs.

La greffe à partir de donneur vivant tarde à prendre son essor en France : elle reste faible pour le rein (9,8 % des greffes en 2010) et très marginale pour le foie (1,6 %). Les problématiques sont propres à chaque greffon en raison des risques très différents encourus par les donneurs. Si elle constitue une alternative pertinente à la greffe rénale à partir de donneur décédé, le risque trop élevé de complications graves après un don de foie entre adultes explique en grande partie la prudence des équipes de greffe hépatique vis-à-vis de ce type de greffe. Dans ce contexte, les greffes hépatiques sont essentiellement pédiatriques, résultant de dons de parents à enfants.

L'Agence de la biomédecine assure au niveau local le secrétariat **des comités donneur vivant**, qui sont répartis sur tout le territoire. Elle favorise également les échanges entre eux et avec les équipes de greffe.

En 2010, les comités ont auditionné 341 personnes : dans leur très grande majorité, ces donneurs potentiels appartiennent à la famille au premier degré du receveur (parents, enfants, frères et sœurs, conjoints).

En 2010 les comités donneurs vivants ont auditionné 341 donneurs potentiels d'organes :

Parents	104
Époux	74
Frères et sœurs	125
Enfants	19
Vie commune > 2 ans	7
Autres*	12

* grands-parents, oncles et tantes, cousins

4 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	318
Lobe de foie	23

• Évolution du nombre de greffes à partir de donneurs vivants

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Total des greffes de rein	2 572	2 731	2 912	2 937	2 826	2 892
Greffes avec donneurs vivants apparentés	197 (7,7 %)	247 (9,0 %)	236 (8,1 %)	222 (7,6 %)	223 (7,9 %)	283 (9,8 %)
Total des greffes de foie	1 024	1 037	1 061	1 011	1 047	1 092
Greffes avec donneurs vivants apparentés	49 (4,8 %)	36 (3,5 %)	18 (1,7 %)	10 (1,0 %)	12 (1,1 %)	17 (1,6 %)

Le don du vivant: une procédure strictement encadrée par la loi

Les parents d'un malade en attente de greffe, son conjoint, ses frères et sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, oncles et tantes, cousins germains ou cousines germaines, le conjoint d'un de ses parents ainsi que toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec lui peuvent lui faire don du greffon attendu. Le donneur doit être majeur.

La procédure prévue par la loi 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 auditionnent les donneurs potentiels de tout le territoire. 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 à lui-même et à l'équipe de greffe. L'avis de cet expert extérieur reste confidentiel.

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

L'Agence a publié fin 2009 des **recommandations formalisées d'experts**, élaborées en partenariat avec les sociétés savantes, standards de bonnes pratiques et recommandations nationales sur le prélèvement et la greffe de rein et de foie à partir de donneurs vivants.

La relance de la greffe à partir de donneur vivant est une des priorités de l'Agence, qui l'a placée parmi ses chantiers prioritaires de l'année 2010. Sa stratégie s'appuie sur l'analyse des résultats de l'enquête qu'elle a menée auprès des équipes médico-chirurgicales de greffe rénale pour mieux **comprendre les mécanismes de la faiblesse du recours au donneur vivant de rein** et en identifier les causes.

L'enquête a montré que les difficultés de fonctionnement étaient au cœur des préoccupations des équipes qui doivent assumer la charge supplémentaire nécessaire à l'évaluation des donneurs. En 2010, l'Agence a approfondi l'analyse des points de blocage organisationnels identifiés (la méthode est fondée sur des logigrammes) et visité des équipes pour dégager les possibilités d'amélioration de l'organisation.

Les freins éthiques, également rapportés par les professionnels, pourraient être levés par une communication mettant en valeur les résultats de la greffe rénale à partir de donneur vivant associés à un faible risque pour le donneur. À l'issue d'une phase de diagnostic des circuits et des outils d'information et de communication utilisés par les professionnels, l'Agence a élaboré fin 2010 un plan de communication à destination des néphrologues et du monde hospitalier en général, mais aussi des malades en insuffisance rénale chronique et de leur entourage. Il s'agit de créer à l'hôpital des conditions favorables à cette greffe en lui donnant plus de visibilité, en la faisant connaître et reconnaître, en valorisant ses résultats et en soutenant le développement de l'activité des équipes. Ce plan sera déployé en 2011.

Pour apporter des réponses aux interrogations des comités donneur vivant et des professionnels de santé, l'Agence a lancé 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 comportera 300 donneurs, inclus à l'enquête pendant deux années à partir du 1^{er} octobre 2009. L'enquête 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. Dans l'attente des résultats de cette étude, une analyse rétrospective de la qualité de vie des donneurs prélevés d'un rein entre juin 2005 et mars 2009 a été réalisée en 2010. Le nombre important de donneurs ayant accepté de répondre (501 soit 74 %) dénote une grande motivation. Leur état de santé physique est meilleur que celui de la population générale, ce qui s'explique aisément par les critères médicaux très rigoureux de sélection des donneurs potentiels.

Les difficultés de **remboursement des frais engagés par les donneurs** constituent un autre frein à l'activité. L'Agence suit avec attention la mise en œuvre du décret du 24 février 2009 améliorant la prise en charge directe des frais des donneurs par l'établissement de santé et le remboursement de leurs dépenses. Ce texte constitue une avancée concrète, mais les nouvelles règles ne sont pas encore appliquées par tous les services de facturation. Cette disposition permet à l'hôpital d'adresser, comme pour tout autre patient, la demande de prise en charge à la caisse d'assurance maladie du donneur.

L'Agence accompagne également les travaux législatifs destinés à aplanir les **difficultés d'accès à l'emprunt** rencontrées par les donneurs vivants. En effet, les compagnies d'assurance refusent de garantir le risque encouru, ou appliquent des tarifs fortement majorés, en raison de l'opération chirurgicale qu'ils ont subie.

Par ailleurs, **la prise en charge des soins hospitaliers des donneurs vivants de rein est financée** via un tarif de prestation qui n'est pas suffisamment incitatif et n'offre pas de vraie visibilité au don de rein car il est financé au même niveau que diverses pathologies. Pour permettre le développement du don, il faut que les acteurs administratifs et de soins puissent suivre

facilement les recettes liées à cette activité et que la complexité de son organisation, du fait de l'utilisation simultanée de deux blocs opératoires au moment de la greffe, soit mieux reconnue. Dans cette optique, l'Agence a engagé auprès de la DGOS une démarche visant à créer un tarif spécifique pour l'hospitalisation des donneurs vivants.

Le **registre des donneurs vivants d'organes**, mis en place en mai 2004, permet d'évaluer les conséquences du prélèvement sur la santé des donneurs (en post-opératoire et en suivi annuel) sur la base des informations transmises par les équipes de greffe. Chaque année, l'Agence analyse l'état de santé des donneurs en évaluant les complications liées à l'acte chirurgical et la fonction de l'organe après le prélèvement. L'exhaustivité du registre conditionnant des résultats statistiquement fiables, l'Agence s'attache à réduire, par des relances régulières, le taux de donneurs que les équipes ont perdu de vue car ils sont en bonne santé et ne résident pas toujours à proximité de l'équipe de greffe. Le nombre de donneurs suivis par ce registre atteignait 1 480 le 1^{er} juillet 2010, soit 95 % des 1 555 prélevés entre le 1^{er} mai 2004 et cette date.

L'Agence a placé le développement de la greffe à partir de donneur vivant et le suivi des donneurs prélevés parmi ses enjeux stratégiques pour les années 2011-2014. Elle amplifiera les actions engagées et définira de nouvelles stratégies pour faire connaître cette greffe, renforcer les équipes qui la pratiquent, améliorer la prise en charge et le suivi des donneurs, orienter les stratégies thérapeutiques et élargir les possibilités de greffe.

LES GREFFES DÉROGATOIRES VIRALES D'ORGANES

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 met fin au dispositif mis en place par le décret du 21 décembre 2005. Ce dispositif juridique dérogatoire et expérimental permettait de recourir à des donneurs présentant un risque infectieux vis-à-vis du virus de l'hépatite B et de l'hépatite C pour une greffe de rein, de cœur, de foie ou de poumon dans les situations engageant le pronostic vital du patients en attente de greffe sans alternative thérapeutique appropriée. Ce dispositif mis en œuvre pour une durée de 5 ans était assujéti à des conditions d'appariement entre le donneur et le receveur selon le statut viral du donneur définies dans des protocoles élaborés par l'Afssaps.

Il a permis de réaliser, en moins de 3 ans, de janvier 2006 à octobre 2008, 617 greffes d'organes supplémentaires. L'Agence a remis fin 2009 à l'Afssaps deux rapports d'évaluation, l'un relatif aux organes, l'autre aux cellules souches hématopoïétiques, portant sur les greffes de cette période et incluant un suivi post-greffe. Ils ont servi de base au rapport que l'Afssaps a remis, à son tour, au ministre chargé de la santé afin qu'il apprécie si le dispositif pouvait être pérennisé. Le décret pris le 23 décembre 2010 et les arrêtés relatifs à la sécurité sanitaire des produits de santé d'origine humaine qui l'accompagnent ouvrent la possibilité d'utiliser des greffons issus de donneurs porteurs de marqueurs infectieux des hépatites B et C dans des conditions qui doivent encore être ajustées. Le dispositif juridique distingue, selon le greffon (rein, cœur, poumons, cellules, foie à part), l'hépatite (B ou C) et le profil d'infection du donneur (ancienne et guérie, contact avec le virus), la sortie du régime dérogatoire, le maintien du régime dérogatoire sans évaluation et le maintien du régime dérogatoire avec poursuite de l'évaluation.

Ainsi, les organes autres que le foie de donneurs porteurs de marqueurs d'une hépatite B ancienne et guérie pourront être utilisés dans la pratique courante. L'évaluation du risque de transmission du virus par des greffons de donneurs positifs pour l'hépatite C sera quant à elle poursuivie pendant 5 ans, compte tenu du trop faible nombre de données recueillies (13 greffes seulement sur la période d'évaluation).

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.

Le document « procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée » a été intégralement mis à jour en 2009 (V22). Cet indispensable guide d'application à l'usage des professionnels de l'arrêté du 6 novembre 1996 (modifié par 9 arrêtés du 30 août 2002 au 21 janvier 2011) est mis à leur disposition sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine.

• La greffe d'organes en 2009 et 2010

	Malades en attente de greffe en 2009 ^a	Malades en attente de greffe en 2010 ^a	Malades greffés en 2009 ^b	Malades greffés en 2010 ^b	Malades décédés en attente de greffe en 2010	Malades sortis de liste d'attente en 2010 ^c	Porteurs d'un greffon fonctionnel le 31 déc. 2010 ^d
Cœur	783	766	359	356	76	51	3 850
Poumon	448	448	231	244	21	20	1 085
Cœur-poumons	60	51	21	19	4	5	185
Foie	2 135	2 385	1 047 (12)	1 092 (17)	169	192	9 844
Rein	10 795	11 659	2 826 (223)	2 892 (283)	-	177	31 095
Pancréas	278	276	89	96	-	26	756
Intestin	33	28	7	9	3	4	18
Total	14 532	15 613	4 580 (235)	4 708 (300)	273	475	46 833

(a) Malades restant en liste d'attente au 1^{er} janvier auxquels s'ajoutent les malades inscrits dans l'année.

(b) Entre parenthèses : le nombre de malades greffés à partir d'un donneur vivant. Il est inclus dans le total des malades greffés indiqué.

(c) 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.

(d) 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 2010

	Nouveaux malades inscrits sur liste d'attente	Malades greffés selon l'âge à la greffe	
		moins de 18 ans	plus de 18 ans
Cœur	34	22	2
Poumon	10	14	1
Cœur-Poumons	2	2	0
Foie	73	75	0
Rein	104	95	15

LA GREFFE CARDIAQUE

• La greffe cardiaque

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente						
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier	253	240	268	298	304	283
Nouveaux inscrits dans l'année	454	508	508	485	462	
Décédés dans l'année	71	72	66	72	76	
Sortis de la liste d'attente	38	42	52	48	51	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	6	8	18	12	14	
Greffes	358	366	360	359	356	
Greffes par million d'habitants	5,8	5,8	5,7	5,6	5,5	

En 2010, l'Agence s'est délibérément engagée dans une politique de soutien à l'amélioration des connaissances de l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque et du parcours de soin des malades. En effet, les besoins en termes de greffe cardiaque sont mal connus avec des informations provenant de l'Assurance maladie et de l'Inserm parfois discordantes. Les disparités régionales quant au nombre de malades inscrits sur la liste nationale d'attente peuvent s'expliquer par une incidence différente de la maladie d'une région à l'autre et par des critères d'inscription sur la liste d'attente différents.

L'Agence, qui cherche à optimiser l'accès à la greffe et l'accès à la liste d'attente, soutient les projets de cohortes qui permettent d'analyser la place de la greffe dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (par rapport aux traitements alternatifs, en particulier l'assistance mécanique). Elle a contribué en 2010 à un projet de cohorte piloté par l'Inserm dans le cadre de l'appel à projets « cohortes » du programme « Investissements d'avenir » de l'Agence nationale de la recherche. Ce projet n'a pas été retenu, mais un réseau de cardiologues a été constitué à cette occasion et différentes sociétés savantes de cardiologie ont été approchées. La constitution d'une cohorte d'insuffisants cardiaques reste un objectif.

La proportion de donneurs prélevés d'un greffon cardiaque parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe est relativement faible. L'absence d'information sur l'état coronaire des donneurs, tout particulièrement chez ceux qui présentent un risque cardio-vasculaire intermédiaire ou élevé, pourrait expliquer ce niveau de prélèvement. En 2011 va débiter une étude évaluant la place de la coronarographie du donneur en regard de l'efficacité du prélèvement ainsi que de la survie après greffe.

La diminution de la survie après greffe pour la cohorte de malades la plus récente et la différence de cette survie entre la France et certains pays comparables ne sont pas expliquées clairement. Les principaux facteurs de risque de décès après greffe tiennent au profil des malades inscrits en liste d'attente, à l'appariement donneur-receveur et aux conditions de la greffe. L'Agence de la biomédecine a mis en place début 2010 une étude prospective sur le bénéfice individuel de la greffe cardiaque en France. Ses résultats complets ne seront disponibles qu'en 2014. Dans l'attente, une analyse des déterminants de la survie après greffe a été initiée.

LA GREFFE PULMONAIRE ET CARDIO-PULMONAIRE

• Poumon

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente						
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier	91	131	139	173	178	163
Nouveaux inscrits dans l'année	257	256	277	275	270	
Décédés dans l'année	30	32	30	28	21	
Sortis de la liste d'attente	5	13	17	11	20	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	2	4	9	4	12	
Greffes						
Greffes par million d'habitants	2,9	3,2	3,1	3,6	3,8	

• Cœur-poumons

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente						
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier	29	35	30	35	26	23
Nouveaux inscrits dans l'année	38	30	45	25	25	
Décédés dans l'année	7	12	15	10	4	
Sortis de la liste d'attente	3	3	6	3	5	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	0	1	2	1	1	
Greffes						
Greffes par million d'habitants	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	

Alors que l'activité de greffe pulmonaire a continué d'augmenter, l'Agence a analysé en 2010, avec les professionnels, la situation du prélèvement des greffons pulmonaires. Cette étude montre qu'un nombre non négligeable de greffons pulmonaires à critères élargis ne sont pas proposés aux équipes. Même si ces critères élargis restent à affiner, ces greffons doivent dorénavant être plus largement proposés. Cette analyse a également mis en évidence des disparités régionales en termes de propositions de greffons et des disparités entre équipes en termes de refus des greffons. La mise en place en janvier 2010 de la plateforme nationale de répartition des greffons doit aider à gommer les disparités concernant les propositions aux équipes. Un suivi des propositions de greffons à critères élargis est prévu.

Une nouvelle étape dans l'évaluation de la place des machines à perfusion dans le prélèvement de poumon a débuté en 2010.

Alors que des études précliniques ont été effectuées par plusieurs équipes en France et que les résultats rapportés par des équipes étrangères laissent envisager une augmentation du nombre de greffons pulmonaires transplantés avec de bons résultats, plusieurs centres se sont lancés dans une évaluation des différents dispositifs disponibles. Ces études doivent préciser la faisabilité de l'utilisation des machines, leur impact sur les résultats de la greffe et leur capacité à réhabiliter des greffons initialement refusés par les équipes.

Alors que le score utilisé aux États-Unis pour l'attribution des greffons pulmonaires aux patients prenant en compte l'urgence et le bénéfice attendu de la greffe (LAS) est discuté, une réflexion sur le besoin d'un tel score en France est en cours. Il s'agit d'analyser l'accès à la greffe dans chaque centre en fonction de l'indication et de l'état médical du malade.

LA GREFFE HÉPATIQUE

• La greffe hépatique

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente						
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier	486	540	574	669	806	932
Nouveaux inscrits dans l'année	1 300	1 346	1 372	1 466	1 579	
Décédés dans l'année	123	116	107	136	169	
% de décès parmi les inscrits*	6,9 %	6,2 %	5,5 %	6,4 %	7,1 %	
Sortis de la liste d'attente	86	135	159	146	192	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	31	51	85	81	112	
Greffes	1 037	1 061	1 011	1 047	1 092	
<i>dont greffes avec donneur vivant</i>	36	18	10	12	17	
<i>dont greffes avec donneur décédé après arrêt cardiaque</i>					3	
Greffes par million d'habitants	16,7	16,8	15,9	16,4	16,9	

* receveurs en attente au 1^{er} janvier + nouveaux inscrits dans l'année

L'activité de greffe hépatique a augmenté de 8 % en deux ans avec 1 092 greffes en 2010 contre 1 011 en 2008, alors que le taux de prélèvement des donneurs a baissé de 5,5 %. Ce résultat a été obtenu grâce à l'amélioration de l'efficacité du prélèvement hépatique (taux de donneurs prélevés du foie parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe). Ce taux, qui avait baissé progressivement jusqu'à 67,2 % en 2008, a atteint 75,1 % en 2010.

Cette baisse était la conséquence à la fois d'une baisse du nombre de propositions et d'une augmentation du taux de refus des équipes. Leur sensibilisation et la modification des règles d'attribution des greffons identifiés comme non optimaux ont permis d'améliorer ce taux d'efficacité dès 2009. Un groupe de travail a été mis en place en 2010 pour identifier des critères objectifs et pertinents de la qualité et de la viabilité de l'organe, augmenter le nombre de propositions de greffons considérés comme « limites » et encourager leur utilisation grâce à une optimisation de l'appariement donneur-receveur.

Score

L'attribution des greffons hépatiques selon un score a débuté en mars 2007. Ce système, qui intervient en complément des priorités de super-urgence, prend en compte à la fois des logiques d'accès à la greffe adaptées à la maladie initiale (indicateur MELD pour les cirrheses, complété de la prise en compte de la durée d'attente pour les autres maladies), et les aspects logistiques (distance entre le lieu de prélèvement et le lieu de greffe). Ainsi, 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.

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 du geste chirurgical majeur et de l'immunosuppression que représente la greffe de foie.

Le « score foie » est régulièrement évalué afin de mesurer son efficacité et, en concertation avec les équipes, d'adapter ou de 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.

Le bilan à trois ans montre :

- une stabilisation du taux de décès en liste d'attente après une baisse de 25 % la première année ;
- une diminution du nombre de patients avec cirrhose isolée (sans cancer) greffés prématurément ;
- des taux de survie à un an après la greffe comparables avant et après la mise en place du score alors que les patients de la seconde période sont plus sévères ;
- un risque de retrait de liste pour aggravation de la maladie initiale plus élevé pour les patients avec hépatocarcinome sans cirrhose décompensée ;
- une augmentation du nombre de demandes de composante « experts », atteignant 14 % des modalités de greffe à partir d'un donneur décédé en 2010. Un certain nombre de demandes ne rentrent pas dans le cadre des recommandations établies par les sociétés savantes en 2008 et sont le reflet de difficultés d'accès à la greffe pour des malades urgents du fait d'un accès au greffon local très inégal d'un centre à l'autre.

Des ajustements des paramètres du « score foie » ont été réalisés fin 2009 et début 2010 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 en baissant le nombre maximal de points accordé à la composante experts.

Les paramètres de saisie du bilan avant greffe dans Cristal ont été modifiés fin 2009 afin de permettre l'application du score foie modifié, de mieux connaître l'histoire naturelle de l'hépatocarcinome et d'en identifier les facteurs pronostiques. En effet, la valeur du MELD ne permet pas d'identifier les patients à risque élevé de sortie de liste pour aggravation de la maladie tumorale. L'identification de variables objectives de progression tumorale 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 et de temporiser pour ceux mis en rémission grâce aux traitements d'attente (chirurgie, chimioembolisation...). Le groupe technique score foie, associé à un groupe d'experts mandatés par les sociétés savantes concernées, travaillent activement à l'élaboration d'un arbre décisionnel pour l'inscription en liste d'attente, le retrait de liste pour aggravation de la maladie tumorale et si possible des critères d'identification des patients dont la progression de la tumeur hépatique primitive nécessite un accès rapide à la greffe. Une telle démarche permettrait, comme cela a été rendu possible par l'indicateur MELD pour les cirrhoses, de greffer plus de patients « juste à temps », la durée d'attente étant un critère empirique non représentatif du risque de progression tumorale.

Un état des lieux de la priorité locale présenté aux professionnels fin 2009 a révélé des différences importantes du 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 sont attribués de façon large via le score national foie. La disponibilité des équipes, leur politique d'acceptation des greffons non optimaux et les différences de politique d'inscription en liste d'attente peuvent expliquer l'absence de corrélation nette entre l'accès à la greffe et l'accès au greffon local. Ce sujet sensible a été abordé à plusieurs reprises au sein du groupe de travail sur la greffe hépatique, révélant une inquiétude légitime de baisse d'activité pour certaines équipes et la difficulté d'identifier le bon indicateur pour un accès « équitable ». Un groupe technique mis en place par l'Agence a rendu au printemps 2010 des propositions d'harmonisation de l'accès au greffon local, l'allocation des greffons nécessitant des compromis entre la décision médicale des équipes 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 géographique dit « isochrone » (tenant compte les distances horaires entre le centre de prélèvement et le centre de greffe) et gravitaire (tenant compte de la gravité du malade). Ainsi 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 score foie (version V4) comprend par ailleurs une modélisation différente de la cinétique d'accès à la greffe, moins dépendante du MELD au cours du temps, pour les patients présentant un hépatocarcinome. Leur accès à la greffe deviendra ainsi progressivement indépendant du MELD, la gravité de ces patients étant en majorité liée à la progression tumorale plutôt qu'à l'insuffisance hépatocellulaire, en attendant des paramètres plus discriminants que la durée d'attente.

LA GREFFE RÉNALE

• La greffe rénale

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente						
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier	6 002	6 222	6 546	6 930	7 616	8 397
Nouveaux inscrits dans l'année	3 302	3 546	3 721	3 865	4 043	
Décédés dans l'année	160	152	217	201	193	
Sortis de la liste d'attente	191	158	183	151	177	
Greffes	2 731	2 912	2 937	2 826	2 892	
dont greffes avec donneur vivant	247	236	222	223	283	
dont greffes avec donneur décédé après arrêt cardiaque	1	43	52	70	79	
Greffes par million d'habitants	44	46,1	46,2	44,2	44,7	

La greffe de rein est quantitativement la plus importante. Le nombre de greffes a augmenté d'année en année jusqu'à 2008 où 2 937 greffes ont été réalisées. En 2009, on enregistre pour la première fois un recul de 3,8 % avec 2 826 greffes. Sans revenir au niveau de 2008, cette tendance se corrige en 2010 avec 2 891 greffes, grâce à l'augmentation du nombre de greffes réalisées à partir d'un donneur décédé après arrêt cardiaque et surtout à partir de donneurs vivants, qui ont augmenté de 27 % (283 greffes). Le nombre de patients en attente continue à augmenter avec 4 043 nouveaux inscrits dans l'année (+4,6 %) et 8 397 patients en attente au 1^{er} janvier 2011 (+10,2 %).

Pour mémoire, le « **score rein** », appliqué depuis 2004 en Ile-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 au score à un receveur de l'équipe locale (avec possibilité de dérogation à justifier), l'autre est attribué au receveur ayant le score le plus élevé sur l'ensemble de la zone interrégionale de prélèvement et de répartition (sans dérogation possible).

Au fil de l'année 2009, l'Agence de la biomédecine a effectué un **tour de France des régions** avec pour principaux objectifs :

- l'intégration de la durée de dialyse dans le calcul du score régional ;
- la vérification de l'efficacité des scores en place actuellement.

Les 7 zones interrégionales de prélèvement et de répartition (ZIPR) ont été successivement visitées, de la zone Nord-Ouest le 18 février à la zone Sud-Méditerranée le 27 novembre.

L'intégration au score de la durée de dialyse en complément de l'ancienneté d'inscription en attente permet de prendre en compte l'inégalité d'accès à la greffe des malades en dialyse. À ce critère d'équité s'ajoute celui de l'efficacité, des études

ayant montré que la survie du greffon est d'autant moins longue que la durée de dialyse s'est prolongée. Ce nouveau paramètre a été mis en place en juillet 2010 avec des points qui varient d'une région à l'autre. Le paramètre d'appariement HLA du score a également été modifié avec une subdivision des points selon l'appariement en classe I et classe II. Cela devrait améliorer la compatibilité, limiter l'immunisation en classe II et faciliter à terme les retransplantations.

Globalement, 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.

En l'absence d'une définition médicale des reins dits « à critères élargis » ou « limites » qui soit acceptée par l'ensemble des professionnels, les greffons sont aujourd'hui considérés comme tels dès lors qu'ils sont refusés dans leur zone interrégionale de prélèvement : il en résulte une durée d'ischémie froide élevée, de 25 heures en moyenne. Un score national d'attribution de ces greffons favorisant l'appariement en âge et l'attente prolongée a été mis en place en février 2009. Il est prévu d'évaluer en 2011 son efficacité, fondée principalement sur le temps d'ischémie froide. L'utilisation beaucoup plus large des machines à perfusion doit être organisée pour préserver au mieux ces reins. Elle doit s'appliquer aux deux reins, sans se limiter au rein alloué à l'équipe locale.

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. Un score pédiatrique national a été établi avec les équipes de greffes rénales pédiatriques et est en application depuis juillet 2010. Il devrait permettre d'améliorer l'accès à la greffe de certains enfants difficiles à greffer. Le tenue d'un registre national pédiatrique, décidée en 2009, débutera également en 2011 avec l'activité rénale pédiatrique.

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 au maximum 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 fait du clampage de l'artère l'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 de certaines équipes de greffe a montré qu'il est possible de réduire la durée d'ischémie d'au moins 30 % grâce à des actions de type « auto-évaluation » sur toutes les étapes du processus de prélèvement. L'Agence propose aux équipes un soutien méthodologique et logistique pour réaliser de telles auto-évaluations.

LA GREFFE PANCRÉATIQUE

• La greffe pancréatique

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente						
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier	170	171	150	153	158	145
Nouveaux inscrits dans l'année	124	105	115	125	118	
Décédés dans l'année	8	7	6	7	9	
Sortis de la liste d'attente	25	20	22	24	26	
Greffes	90	99	84	89	96	
Greffes par million d'habitants	1,5	1,6	1,3	1,4	1,5	

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

L'ouverture en 2010 d'un nouveau centre, à Amiens, porte à 12 le nombre d'équipes chirurgicales habilitées à réaliser des greffes de pancréas. Quatre vingt seize greffes de pancréas entier ont été réalisées en 2010, associées à une greffe de rein dans 84 cas (87 %). Le nombre de greffes reste stable depuis 5 ans ainsi que le nombre de malades inscrits sur la liste d'attente, mais le nombre de diabétiques de type I en attente d'une greffe de rein seul augmente. Il est probable que les équipes limitent les inscriptions pour greffes combinées rein-pancréas en raison de l'accès restreint à la greffe pancréatique, en particulier pour les patients non prioritaires (plus de 47 ans et/ou immunisés). Il est donc nécessaire de développer ces greffes, malgré les difficultés techniques.

La greffe d'îlots de Langerhans isolés à partir de pancréas totaux 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^{er} janvier 2010, 31 malades étaient en attente d'une greffe d'îlots, 15 malades ont été inscrits pendant l'année et 23 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 réorganisés pour préserver cette voie de recherche indispensable.

Une réflexion a débuté en 2009, au sein du groupe de travail réunissant les équipes de greffes de pancréas entier et d'îlots, sur les moyens d'augmenter l'activité de greffe pancréatique tout en stimulant les travaux de recherche sur les greffes d'îlots. Il a été décidé de clarifier et simplifier les règles d'attribution en orientant, dans un premier temps, le prélèvement du pancréas (organe ou destiné à une greffe d'îlots) selon des critères d'âge et d'indice de masse corporelle. La greffe de pancréas ne peut être réalisée qu'avec des pancréas de donneurs dits optimaux, c'est-à-dire âgés de moins de 50 ans, sans surcharge pondérale ou sans arrêt cardiaque prolongé notamment, alors que les îlots peuvent être isolés à partir de pancréas à critères plus larges en termes d'âge et d'indice de masse corporelle. Ces données de la

littérature ont conduit à modifier les règles de répartition. Les pancréas de donneurs « optimaux » sont d'abord proposés aux receveurs de pancréas, y compris à l'échelon local, et sont prélevés pour greffes d'îlots en l'absence de possibilité de prélever le pancréas vascularisé. Les donneurs ayant un index de masse corporelle supérieur à 30 et âgés de plus de 50 ans sont

proposés pour isolement d'îlots. Par ailleurs, la définition des patients bénéficiant prioritairement d'une greffe combinée pancréas-rein est élargie depuis janvier 2011 aux receveurs âgés de moins de 55 ans, non immunisés ou faiblement immunisés avec un taux de greffons incompatibles (TGI) inférieur à 25 %, en attente d'une première greffe.

LA GREFFE INTESTINALE

• La greffe intestinale

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente						
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier	13	13	20	26	21	12
Nouveaux inscrits dans l'année	9	14	20	7	7	
Décédés dans l'année	1	1	1	2	3	
Sortis de la liste d'attente	0	0	0	3	4	
Greffes	8	6	13	7	9	

La greffe intestinale est envisagée chez un malade porteur d'une insuffisance intestinale terminale dont la nutrition parentérale prolongée, seul moyen de suppléance, se heurte à des complications graves. L'insuffisance intestinale peut être 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. Depuis le début des années 2000, on assiste à une spectaculaire amélioration des résultats de la greffe intestinale (isolée ou associée à la greffe

hépatique) du fait des progrès considérables de l'immunosuppression et du contrôle du rejet intestinal, des techniques chirurgicales et des stratégies de prévention des infections. Alors que la greffe intestinale n'était proposée jusqu'à présent qu'aux cas les plus sévères présentant des complications graves de la nutrition parentérale, un consensus international s'est fait jour, au vu des résultats, pour la proposer avant la survenue de ces complications. Cette indication de greffe reste cependant très exceptionnelle. Neuf greffes d'intestin ont été réalisées en 2010, la majorité en faveur de receveurs pédiatriques.

LES PATIENTS IMMUNISÉS

— Amélioration du suivi immunologique des patients en attente ou greffés

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 d'un allongement de la durée d'attente et de difficultés particulières de choix d'un donneur compatible et elle expose à un risque de rejet du greffon plus élevé.

Pour répondre à ces difficultés, l'élaboration de recommandations pour le suivi immunologique des patients greffés ou en attente de greffe d'organe a débuté en 2005. Complété de deux nouveaux chapitres en 2008 et 2009, il a fait l'objet d'une actualisation complète de tous les chapitres en 2010 et est disponible sur le site de l'Agence¹.

— Accès à la greffe des patients immunisés

Depuis le 7 juillet 2009, le **taux de greffons incompatibles (TGI)**, nouveau critère de sélection des patients hyperimmunisés,

leur ouvre un accès à la priorité nationale et au « **programme antigènes permis** » (**programme HAP**). L'objectif était d'enrayer l'accroissement considérable du recours au collège d'experts², accroissement qui s'expliquait notamment par l'inadéquation des critères fondés sur des techniques d'identification obsolètes (lymphocytotoxicité) des spécificités « interdites » du système HLA.

Le TGI mesure la difficulté d'accès à la greffe d'un patient au moyen du taux de donneurs « interdits » pour ce patient sur 5 ans, en isogroupe sanguin, en France, sur la base des spécificités interdites identifiées grâce aux nouvelles techniques dites de haute définition, plus spécifiques et plus sensibles que la technique de lymphocytotoxicité. Il est calculé toutes les nuits pour tout patient en attente présentant au moins une spécificité interdite. Selon sa valeur et des conditions particulières d'incompatibilité, il donne droit de manière automatique à la priorité nationale et un accès au programme HAP.

1. http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Recommandations_guide_HLA_juin%202010VDEFWeb.pdf

2. Pour mémoire, un collège d'experts statue sur chaque demande d'accès à la priorité nationale. Le système de répartition est décrit page 23.

Le programme HAP avait quant à lui été mis en place en avril 2005 dans le but d'améliorer l'accès à la greffe des patients hyperimmunisés et la survie des greffons. Il donne droit à une priorité nationale à des patients hyperimmunisés répondant à des conditions d'incompatibilité HLA. En 2010, 296 patients ont pu être greffés grâce à ce programme (114 en 2009 et 55 en 2008).

En 2010, les difficultés d'accès à la greffe constatées pour les malades de groupe sanguin O ont conduit à restreindre la dérogation de groupe sanguin, qui était auparavant automatique en cas d'accès à la catégorie des patients hyperimmunisés.

L'introduction du TGI dans les critères d'obtention de la priorité nationale pour les patients hyperimmunisés a entraîné une augmentation importante du nombre de patients qui en bénéficient: ils représentent plus 19 % des receveurs en attente un jour donné contre 7 % en 2008. Cette mesure a permis une baisse significative du recours au collège d'experts et plus d'équité entre les patients. Cependant le nombre de greffes réalisées via le programme HAP a fortement augmenté (la moyenne mensuelle est presque multipliée par 6 depuis le 1^{er} novembre 2009), dépassant le but d'amélioration de l'accès à la greffe. Parallèlement, on observe une augmentation du nombre de crossmatches¹ positifs avec un allongement du délai d'ischémie froide, une part importante de receveurs âgés de plus de 60 ans aboutissant à l'utilisation de greffons de donneurs jeunes vers des donneurs âgés hyperimmunisés. Le profil d'immunisation des patients bénéficiant désormais de la priorité hyperimmunisée a entraîné l'augmentation du nombre d'antigènes permis identifiés par malade, autorisant des greffes avec un appariement HLA médiocre.

Alors qu'en 2008, la survie des greffons à deux ans était comparable entre les receveurs bénéficiant du programme HAP et les receveurs non immunisés, le taux d'échec de la greffe à un an est à nouveau significativement supérieur à celui observé pour les patients non immunisés et immunisés greffés hors HAP.

À ceci s'ajoutent des pratiques et des seuils différents pour l'identification des antigènes permis dans les différents laboratoires d'histocompatibilité qui engendrent des inégalités d'accès à la greffe et des caractérisations erronées d'antigènes HLA comme « permis ».

Le programme HAP est devenu une source de déséquilibre dans les conditions actuelles. Un certain nombre de modifications seront mises en œuvre en 2011 pour y remédier.

L'UTILISATION DE MACHINES À PERFUSION DES GREFFONS

L'Agence entretient en permanence une réflexion active sur les donneurs à « critères élargis », c'est-à-dire, dont les caractéristiques cliniques et biologiques, au premier rang desquels l'âge du donneur, peuvent avoir pour conséquence une performance moindre de la greffe. En effet, le nombre de greffons répondant à ces critères augmente en raison du vieillissement de la population et des progrès dans le domaine du prélèvement et de la greffe : des donneurs de plus en plus âgés ou présentant des comorbidités, en particulier vasculaires, peuvent être prélevés.

Les publications scientifiques montrent que l'utilisation des machines à perfusion améliore les résultats cliniques de la greffe de rein: le taux de reprise de la fonction primaire du greffon est meilleur, la reprise de la fonction rénale est plus précoce et le taux de survie du greffon à un an est meilleur. Ce type de perfusion améliore la qualité des greffons exposés aux effets potentiellement délétères de l'ischémie. Surtout, ces machines permettent de tester la viabilité de l'organe prélevé avant de le greffer.

Dans la situation de pénurie actuelle, en permettant de prélever des greffons qui seraient aujourd'hui écartés, l'utilisation de ces machines pourrait augmenter le nombre de donneurs prélevés sans augmenter le risque d'échec primaire de la greffe. L'inventaire du parc des machines en France et de leur utilisation réalisé par l'Agence montre que sur les 17 équipes de greffe rénale équipées de machines, seules 4 l'utilisent régulièrement pour les donneurs à « critères élargis », chacune ayant établi son propre arbre décisionnel. Six autres centres ont utilisé ces machines dans le cadre du programme de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt cardiaque.

Parmi les obstacles identifiés pour une utilisation plus importante de ces machines, les difficultés organisationnelles pour la surveillance et la maintenance ainsi que le surcoût initial à l'achat ont été mis en avant. Pour les aspects logistiques, deux projets de plateforme de perfusion permettant la mutualisation non seulement des machines mais aussi de leur surveillance durant la perfusion et de leur maintenance sont très avancés dans la région Ouest et la région Rhône-Alpes.

L'Agence a par ailleurs modélisé l'impact macroéconomique du recours à ces machines selon différents scénarios: dans tous les cas, il serait avantageux car il réduirait le recours à la dialyse et la durée moyenne de séjour en post-greffe, sans compter les années de dialyse épargnées par l'amélioration de la survie des greffons. Un projet d'intégration du coût des machines dans le forfait greffe a été rédigé et proposé aux tutelles.

Des machines de perfusion comparables dans leur modalité de fonctionnement et leur finalité sont en cours d'essai pour la greffe hépatique et cardiaque en Europe et aux États-Unis et des essais avec deux modèles différents sont en cours pour la greffe pulmonaire 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.

1. Le test du crossmatch est effectué avant de confirmer l'attribution du greffon au receveur : un résultat positif signifie incompatibilité HLA du donneur et du receveur.

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 s'apparentent à la greffe d'organes en ce qu'elles obéissent aux définitions et impératifs qui s'appliquent au prélèvement et à la greffe d'organes.

L'Agence assure l'information et la mobilisation des coordinations hospitalières de prélèvement impliquées dans le prélèvement de tissus composites vascularisés. 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 ayant pris fin en 2009, l'Agence s'attache à définir les conditions médico-économiques d'exercice de ces allogreffes afin qu'elles soient autorisées et financées en routine. Jusqu'à présent, cette activité très spécialisée et rare n'est pas prise en compte par les outils actuels. D'autres essais cliniques devraient faire l'objet d'une demande d'autorisation en 2011 sur une population très ciblée de patients porteurs de séquelles graves de brûlures.

Les greffes de face s'inscrivent dans un essai de recherche clinique et doivent être autorisées par l'Afssaps après avis de l'Agence de la biomédecine. Sur les 13 greffes de face réalisées dans le monde, 7 l'ont été en France, dans les équipes des hôpitaux d'Amiens (en partenariat avec l'équipe de Lyon) et de Créteil.

Historique des greffes de tissus composites en France (31 décembre 2010)

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
Face et deux avant-bras	5 avril 2009	Créteil

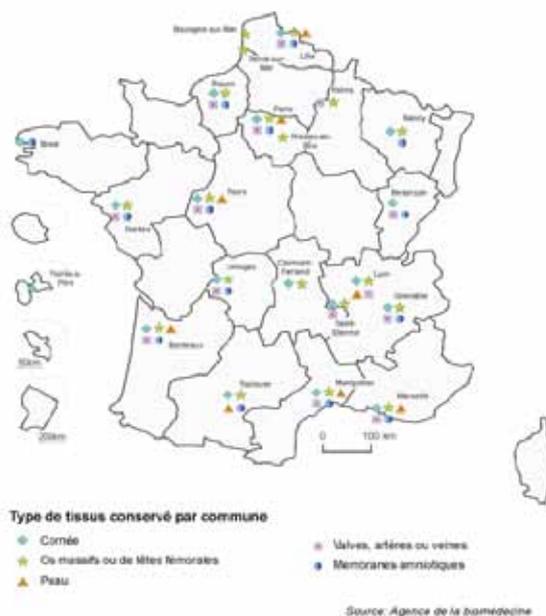
GREFFE DE TISSUS

L'activité de prélèvement de tissus sur donneur décédé a augmenté en 2010 de 10,2 % pour les cornées, 6,2 % pour les vaisseaux et 15,2 % pour la peau, tandis qu'elle a diminué de 36,7 % pour les valves cardiaques et de 36,8 % pour les os.

En 2010, 34 banques de tissus ont participé à l'activité de conservation de tissus. Le volume de distributions (ou de cessions) des tissus, qui reflète l'activité de greffe, a augmenté toutes catégories confondues à l'exception de la peau (14 % pour les cornées, 7,9 % pour les vaisseaux, 4,7 % pour les valves cardiaques, 13 % pour les os et -20,2 % pour la peau).

Depuis 5 ans, les cornées ne sont plus importées, mais au contraire exportées en période excédentaire. Parmi les 4 372 nouveaux inscrits en attente d'une greffe de cornée en 2010, 2 506 patients ont pu bénéficier d'une greffe dans la même année soit un taux d'accès à la greffe de 57,3 %.

Banques de tissus selon le type de tissu conservé en 2010



• Activité de réception, distribution, importation et exportation de tissus humains en 2010

	Réceptionnés	Distribués	Importés	Exportés
Cornées	9 790	4 037	0	204
Peau (m ²)	39,8	23,8	5,6	0
Membranes amniotiques	2 450	2 331	0	0
Artères	648	527	40	0
Veines	3 159	566	0	14
Tendons et ligaments	15	26	7	0
Valves cardiaques	417	178	60	0
Os massif	129	208	68	1
Têtes fémorales	18 651	10 079	333	701

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

• Évolution du prélèvement de tissus

	2006	2007	2008	2009	2010
Nombre de cornées prélevées	8 580	8 079	8 285	8 867	9 780
Nombre de donneurs prélevés de :					
os	55	54	65	77	60
peau	108	94	119	158	184
vaisseaux	190	211	257	264	277
valves	171	171	175	192	147

Source : rapport des coordinations hospitalières (2006 et 2007), Cristal (2008-2010)

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 avec le ministère de la santé 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.

Pour appuyer son action en faveur du prélèvement de tissus sur **un diagnostic approfondi de la pénurie de tissus en France**, l'Agence a initié en 2009 un état des lieux, tissu par tissu et région par région, du prélèvement et des besoins. Cette enquête de grande ampleur vise à croiser 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.

L'enquête réalisée auprès des coordinations hospitalières, premier volet de ce diagnostic, a permis de dégager plusieurs pistes de travail :

- action auprès des personnes réellement engagées par les démarches de prélèvement à l'hôpital,

- consolidation et formalisation des liens entre les coordinations hospitalières et les banques de tissus,
- harmonisation des organisations et du financement des activités liées aux prélèvements de tissus.

Partiels, ces résultats seront complétés par les deux autres volets du diagnostic (banques de tissus et greffeurs). L'Agence a mené en 2010 une enquête auprès des banques de tissus mais n'a pas encore reçu la totalité des réponses. Enfin, concernant le diagnostic de la greffe de tissus, une étude est en construction. Elle vise à la fois les sociétés savantes, les prescripteurs et les données PMSI des actes codés et s'inscrit dans l'objectif stratégique prioritaire de l'Agence relatif au donneur décédé.

L'état des lieux se poursuit donc en 2011, et ce dans une volonté plus marquée de rapprochement avec les autres autorités compétentes en matière de tissus : l'Afssaps 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. Une meilleure articulation avec ces autorités permettra d'aboutir à une meilleure cohérence des décisions tout en maintenant l'indépendance des activités de prélèvement, de préparation, conservation et délivrance, et de greffe.

Parallèlement, l'Agence de la biomédecine fait progressivement évoluer ses outils de mesure de l'activité (bilan annuel d'activité des banques ; module « tissus » de l'application Cristal ; application Glac de gestion de la liste d'attente de greffe de cornée) pour améliorer leur pertinence et leur adéquation avec les pratiques et la réglementation. Elle doit en effet répondre à des besoins d'évaluation fine de l'activité et 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. Ces évolutions sont définies en concertation avec les banques de tissus, les équipes de coordination et les équipes de greffe de cornée.

Enfin, le regroupement des banques de tissus de l'Établissement français du sang (EFS) va modifier le paysage français des banques de tissus et l'Agence de la biomédecine veillera à son impact sur le prélèvement et sur les banques de tissus n'appartenant pas à l'EFS.

Par ailleurs, pour inciter les coordinations hospitalières au prélèvement spécifique de tissus, un **nouveau modèle de financement** que l'Agence avait élaboré a été mis en application en

2010. Il valorise de façon plus juste le travail des coordinations dynamiques en la matière (voir le chapitre « Financement des activités » page 56). Ce modèle de financement doit encore évoluer pour renforcer l'indépendance des activités de prélèvement, de préparation et de greffe.

APPUI AUX TERRITOIRES D'OUTRE-MER

En 2002, une étude réalisée par l'Établissement français des Greffes avait mis en évidence un accès limité à la greffe rénale des malades des territoires d'outre-mer (TOM). Elle recommandait l'extension de la loi de bioéthique à ces territoires et le développement de la greffe rénale à partir de donneurs vivants et du prélèvement sur personne décédée en état de mort encéphalique. Un travail juridique avait alors souligné la complexité du processus d'extension de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique aux TOM sur laquelle la direction générale de la santé, le ministère de l'outre-mer et l'Agence de la biomédecine ont d'abord concentré leurs efforts.

L'objet principal de l'ordonnance du 18 décembre 2008 l'extension et l'adaptation en Nouvelle-Calédonie, en Polynésie française et à Wallis-et-Futuna des dispositions de la loi de bioéthique. Faisant suite à cette ordonnance, un décret définissant certaines dispositions réglementaires devrait être pris dans le courant de l'année 2011. Ce texte ne concerne qu'une partie limitée du champ de l'ordonnance et ne traite que des dispositions relatives au don et à l'utilisation d'organes, de tissus ou de cellules (hors gamètes) compte tenu de l'urgence de disposer d'une base réglementaire permettant de débiter l'activité de prélèvement et de greffe dans ces territoires.

Le vote en décembre 2006 par la Nouvelle-Calédonie d'une délibération avait permis d'envisager un démarrage des activités de prélèvement et de greffe dans le territoire. Les missions d'audit effectuées dès la fin de l'année 2007 par l'Agence de la biomédecine à la demande de la Nouvelle-Calédonie et de la Polynésie française avaient conclu que les projets de ces territoires répondaient à un véritable besoin de santé publique et qu'il convenait de tout mettre en œuvre pour démarrer rapidement les activités. La faisabilité sur le plan médico-technique, moyennant un appui aux équipes, d'un programme de prélèvement et de greffe en Polynésie française et d'un programme de prélèvement en Nouvelle-Calédonie – les greffes étant réalisées en Australie – avait été confirmée.

Pour être effectif en Nouvelle-Calédonie, le nouveau dispositif légal et réglementaire doit désormais être complété par la signature d'une convention entre le gouvernement de ce territoire et

l'Agence de la biomédecine. En Polynésie française, l'ordonnance du 18 décembre 2008 est en cours d'examen par les différentes instances. Après adoption, une convention similaire devra être signée avec l'Agence. Les équipes médicales continuent à travailler sur le projet de greffe.

L'Agence suit ce dossier sur le plan juridique et sur le plan médico-technique. Après la formation de professionnels de Nouvelle-Calédonie et de Polynésie à la coordination des prélèvements en 2009, elle a adapté en 2010 le programme informatique Cristal (gestion des donneurs et receveurs d'organes) à la problématique des territoires d'outre-mer et a intégré les deux territoires dans le logiciel Diadem (recueil des données de la dialyse).

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 fichiers 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.

Elle est responsable de l'élaboration de la stratégie de développement de la greffe de CSH et a également pour mission d'assurer le suivi, l'encadrement et l'évaluation des activités et des pratiques médicales en matière de CSH et de participer à la promotion de la recherche sur ces activités.

LE REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE

Le 31 décembre 2010 :

- 2 930** patients nationaux étaient inscrits sur le registre français pour une recherche de greffon ; 1 624 ont été inscrits en 2010.
- 15 014** patients internationaux étaient inscrits sur le registre français pour une recherche de greffon (donneurs nationaux ou unités de sang placentaire nationales).
- 737** donneurs non apparentés ont été prélevés pour des patients nationaux en 2010, soit :
141 donneurs nationaux.
596 donneurs internationaux.
- 223** 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 2010.
- 128** greffons nationaux ont été cédés pour des patients internationaux en 2010, soit :
77 donneurs,
51 unités de sang placentaire.

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 bio-médecine, 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 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 ;
- le fichier des patients internationaux inscrits pour une recherche de donneurs ou d'unités dans le registre français.

Le médecin greffeur adresse au registre FGM les caractéristiques médicales et biologiques du patient pour lequel il a posé une indication de greffe de CSH non apparentée. Ces caractéristiques sont alors saisies par le registre dans sa base de données, les patients y sont donc inscrits et 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 identifié, des tests de compatibilité complémentaires sont réalisés et, si la compatibilité s'avère suffisante, le médecin greffeur sélectionne le donneur considéré ou l'unité de sang placentaire. 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.

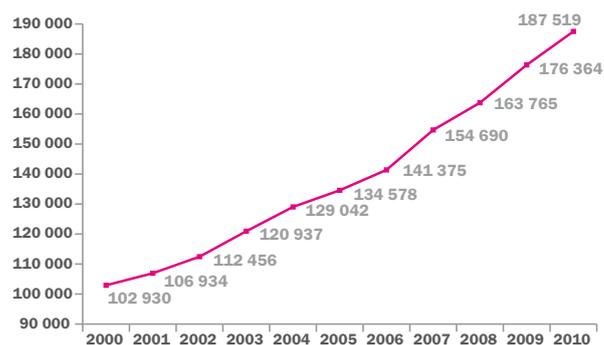
Un **outil bio-statistique d'aide à la décision thérapeutique** destiné aux médecins greffeurs est en cours d'intégration au système d'information du registre. Il facilitera la prise de décision des médecins en les aidant à sélectionner le meilleur donneur potentiel et à définir sa stratégie de demande de typage HLA. Sa mise en service est prévue en juin 2011.

Enfin, l'Agence a lancé la réactivation de la démarche de **certification de la qualité ISO 9001** du registre FGM afin d'optimiser son organisation et la qualité de ses activités. La démarche devrait aboutir fin 2012.

L'Agence a placé parmi ses objectifs prioritaires de tenter de fournir d'ici 2015 des greffons nationaux à plus de 50 % 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 (moelle osseuse, sang périphérique, sang placentaire).

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

Évolution du nombre de donneurs volontaires de moelle osseuse inscrits sur le registre France Greffe de Moelle de 2000 à 2010 (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**

	2006	2007	2008	2009	2010
Greffons nationaux	99 (22 %)	127 (22 %)	136 (23 %)	146 (22 %)	141 (19 %)
Moelle osseuse	45 (45 %)	55 (43 %)	56 (41 %)	47 (32 %)	50 (35 %)
Cellules de sang périphérique	54 (55 %)	72 (57 %)	80 (59 %)	99 (68 %)	91 (65 %)
Greffons internationaux	357 (78 %)	438 (78 %)	467 (77 %)	508 (78 %)	596 (81 %)
Moelle osseuse	124 (35 %)	140 (32 %)	136 (29 %)	140 (28 %)	170 (29 %)
Cellules de sang périphérique	233 (65 %)	298 (68 %)	331 (71 %)	368 (72 %)	426 (71 %)
Total des greffons	456	565	603	654	737

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. Aussi est-il nécessaire de développer le registre français des volontaires au don de moelle osseuse.

Dans le cadre du « plan greffe de moelle », des moyens ont été alloués pour financer l'extension du registre au rythme de 10 000 donneurs par an tout en favorisant la diversité phénotypique des donneurs. Pour y parvenir, l'Agence s'appuie sur les centres donneurs de l'EFS et des CHU, qui reçoivent les donneurs et assurent leur typage HLA et dont la coordination est assurée par sa direction du registre France Greffe de Moelle. Le financement du recrutement de nouveaux donneurs fait l'objet de conventions entre l'Agence de la biomédecine et les centres d'inscription des donneurs qui comportent des objectifs quantitatifs et qualitatifs. L'objectif quantitatif d'un registre constitué à terme de 240 000 donneurs s'accompagne en effet d'un objectif qualitatif, puisque la priorité est aussi de rajeunir et rééquilibrer le fichier national, constitué majoritairement de femmes et dans lequel certaines populations sont sous-représentées, comme les personnes issues de l'immigration. À terme, le but du plan greffe de moelle est de pouvoir greffer 50 % des patients inscrits en France à partir de donneurs issus du registre français.

Au 31 décembre 2010, on comptait **187 519 donneurs volontaires** inscrits sur le registre national France Greffe de Moelle : 16 191 ont été inscrits en 2010, ce qui a permis de l'enrichir de **11 155 nouveaux donneurs**, compte tenu des donneurs retirés du fichier actif pour atteinte de la limite d'âge ou raisons médicales. À fin 2010, 15,1 millions de donneurs volontaires étaient inscrits sur l'ensemble des registres internationaux.

La sensibilisation du grand public au don de moelle osseuse représentant le maillon initial essentiel du recrutement de donneurs, l'Agence organise chaque année depuis 2006 une semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle osseuse : celle de 2010 a largement contribué au bon niveau de recrutement observé (voir le chapitre « La communication et la promotion du don »).

Dans le même temps, l'Agence s'attache à **fidéliser et fédérer les donneurs inscrits**, notamment grâce à l'envoi d'un bulletin annuel d'information et de liaison. Elle recherche activement les donneurs ayant déménagé sans avoir signifié leur changement d'adresse, afin qu'ils ne soient pas considérés comme perdus de

vue et retirés du fichier national. Depuis 2009, ils peuvent mettre à jour eux-mêmes leurs coordonnées sur le site Internet de l'Agence consacré au don de moelle osseuse. Pour aller plus loin dans ce sens, elle s'est engagée dans un projet de site Internet spécifique entièrement dédié et adapté à cette communauté de donneurs inscrits sur le registre. La mise en œuvre de ce projet devrait débuter en 2011.

Depuis janvier 2008, **la stratégie de typage HLA** des donneurs a évolué afin d'identifier beaucoup plus rapidement des donneurs nationaux parfaitement compatibles pour des patients dont la pathologie hématologique évolue vite. Le typage HLA de tous les nouveaux donneurs est effectué avec un niveau de précision optimal et le typage rétrospectif des donneurs inscrits précédemment a débuté en 2009.

Enfin, chaque année, l'Agence de la biomédecine organise une journée consacrée à la **qualité scientifique**, dédiée aux membres du réseau sur lequel le registre France Greffe de Moelle s'appuie. En 2010, cette journée a réuni 130 professionnels des centres d'inscription et de gestion des donneurs, des banques de sang placentaire, des centres greffeurs et des laboratoires de typage HLA et des laboratoires de thérapie cellulaire.

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 64 et 44 répertoriés à ce jour), les recherches sont automatisées et les donneurs potentiellement compatibles identifiés 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 (Exchange Marrow Donor Information System)**, accroissant ainsi la rapidité d'accès aux donneurs 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.

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. Le registre français avait été en mai 2004 le premier à obtenir cette accréditation, qui a été renouvelée en novembre 2009 par la WMDA, pour une durée de 5 ans. Ceci témoigne de la qualité et de la pérennité de l'organisation mise en place à l'Agence de la biomédecine par la direction du registre France Greffe de Moelle ainsi que dans les centres donneurs qui travaillent avec le registre et qui sont associés à cette accréditation.

Le registre français a initié en 2009 un **projet international pilote de mutualisation des unités de sang placentaire** alliant 6 registres internationaux pour lesquels l'activité de cession et greffe de ces unités représente un enjeu national majeur : le projet EMDIS-CORD. L'objectif du projet est de mutualiser à terme toutes les unités répertoriées dans le monde et permettre ainsi aux médecins greffeurs de sélectionner rapidement les meilleures où qu'elles se trouvent dans le monde. Sa phase pilote devrait aboutir d'ici la fin de l'année 2011.

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 de cellules souches périphériques* s'effectue dans le sang après injection d'un médicament appelé facteur de croissance qui provoque la sortie vers le sang périphérique des cellules de la moelle osseuse des os. Les cellules utiles pour constituer le greffon sont alors triées par une machine (aphérèse).

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.

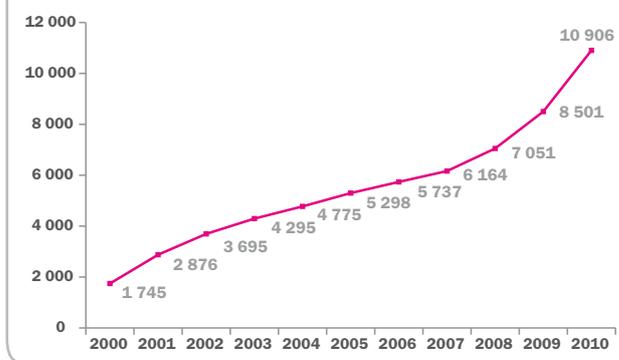
LE SANG PLACENTAIRE

Le développement du réseau français de sang placentaire (RFSP)

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.

Après concertation avec les professionnels, l'Agence a décidé de porter le nombre d'unités de sang placentaire disponibles dans le registre français à 30 000 d'ici 2013 afin d'augmenter le recours à des greffons conservés en France (actuellement, 70 % des unités greffées proviennent de l'étranger, pour un coût deux à trois fois supérieur). Ce triplement du stock d'unités conservées devrait permettre également d'augmenter la diversité génétique des unités de sang placentaire dans le registre.

● Évolution du nombre d'unités de sang placentaire inscrites sur le registre France Greffe de Moelle de 2000 à 2010 (le 31 décembre)



À cette fin, l'Agence a décidé, avec l'appui de ses tutelles, d'engager un important **plan de développement des banques** : elle favorise la réouverture d'anciennes banques ou la création de nouvelles banques par un apport financier conséquent qui a été renforcé en 2010 par le « plan cancer ». Au total, 8 banques étaient ouvertes à fin 2010 : Bordeaux et Besançon (depuis 1999), hôpital Saint-Louis à Paris (ouverte en 2008), Rhône-Alpes (Lyon/Grenoble) et Créteil (ouvertes en 2009) et Montpellier, Rennes et Marseille ouvertes en 2010. Les banques de Poitiers, Lille et Nancy devraient ouvrir dans le courant de l'année 2011.

Au total, les banques ont stocké **2 562 unités de sang placentaire en 2010**, portant à **10 906 le nombre d'unités inscrites au 31 décembre 2010**, soit un accroissement net sur l'année de 2 405 unités (compte tenu des cessions de l'année). À la même date, on dénombrait 465 000 unités de sang placentaire dans l'ensemble des banques internationales.

● **Évolution de l'activité de cession d'unités de sang placentaire (USP) pour les patients nationaux selon l'origine du greffon (national ou international)**

	2006	2007	2008	2009	2010
Cessions d'USP nationales	120 (46 %)	121 (36 %)	138 (36 %)	118 (30 %)	86 (24 %)
Cessions d'USP internationales	141 (54 %)	215 (64 %)	247 (64 %)	272 (70 %)	270 (76 %)
Total	261	336	385	390	356

● **Nombre d'unités de sang placentaire inscrites en 2010 par les banques du RFSP sur le registre France Greffe de Moelle**

Besançon	908
Bordeaux	565
Paris / hôpital Saint-Louis	392
Rhône-Alpes	336
Créteil	209
Montpellier	152
Total	2 562

Du fait de l'ouverture de ces nouvelles banques et des partenariats qu'elles ont développés, le nombre de **maternités associées aux banques** progresse d'année en année (plus de 30 à fin 2010, chiffre qui devrait être doublé en 2011). En vertu de la convention qu'elle a signée en 2008 avec l'EFS, la Fondation Générale de santé fournit aux banques de l'EFS des unités de sang placentaire prélevées dans 10 maternités du groupe Générale de santé. La fondation prend à sa charge la formation des équipes obstétricales et les frais liés à cette activité.

Par ailleurs, l'Agence a débuté en 2009 **l'information sur le don 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 du sang placentaire. Toutes les maternités de France reçoivent régulièrement le document élaboré en collaboration avec l'EFS et les sociétés savantes informant les professionnels sur le don et la greffe de sang placentaire. Il est actualisé en fonction de l'extension du réseau.

— **Le registre Eurocord**

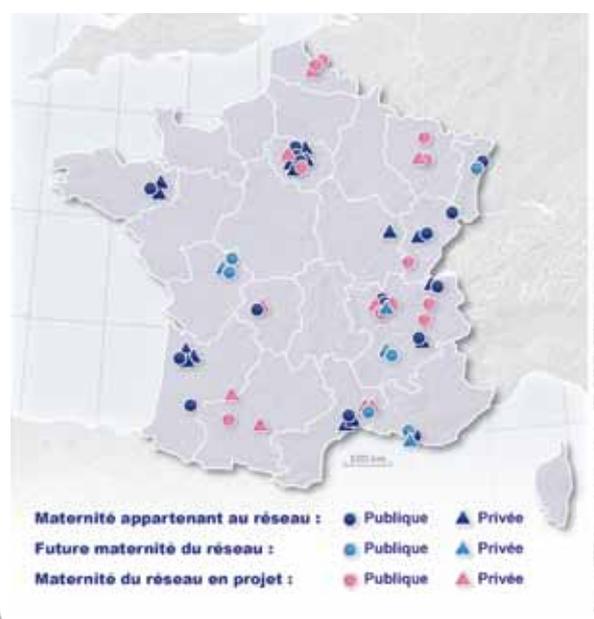
La reprise de la gestion du registre Eurocord par l'Agence est effective depuis le 1^{er} juillet 2010.

Créé en 1995 par la professeure Eliane Gluckman, Eurocord recueille, valide et analyse les données cliniques de suivi des patients greffés avec des unités de sang placentaire dans le monde. Il a également développé des activités scientifiques de recherche clinique et de formation. Un accord a été signé le 15 juin 2010 avec l'Association de recherche sur les transplantations médullaires (ARTM) pour assurer la pérennité du registre à la fin des contrats européens qui le finançaient. L'Agence de la biomédecine reprend la gestion du registre, ce qui entre pleinement dans sa mission d'encadrement et d'évaluation. Les personnels d'Eurocord en charge de cette gestion ont intégré l'Agence et les matériels et logiciels ont été transférés. Les activités de recherche et de formation d'Eurocord sont quant à elles poursuivies dans le cadre de l'université Paris VII.

● **Localisation des banques de sang placentaire en décembre 2010**



● **Localisation des maternités du RFSP en décembre 2010**



Le registre Eurocord collabore avec 519 centres de greffes dans 51 pays, 15 banques de sang placentaire et 2 registres internationaux de donneurs (italien et espagnol).

Un développement informatique de la base de données a été engagé en 2010, ainsi qu'un projet de convention qui formalisera les relations du registre Eurocord avec l'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) et sa base de données de greffe (Promise).

Cette nouvelle activité pour l'Agence commencera à être financée en 2011 grâce à la signature de conventions pour la facturation des 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'accréditation FACT (*Foundation for Accreditation of Cellular Therapy*).

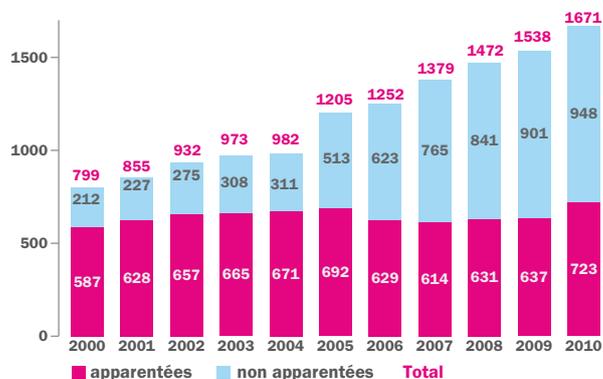
A fin 2010, les données concernant plus de 7 760 greffes de sang placentaire étaient enregistrées dans le registre Eurocord, dont 7 101 greffes non apparentées (92 %). Les greffes pédiatriques représentent 53 % des greffes, les greffes avec une unité de sang placentaire 65 % et les greffes avec deux unités 19 %.

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 et du sang placentaire. La *greffe autologue*, réalisée à partir des propres cellules du receveur, prélevées en phase de rémission de sa maladie et réinjectées dans un second temps, a des indications un peu différentes de la *greffe allogénique* dans laquelle les cellules proviennent d'un donneur sain, autre que le patient.

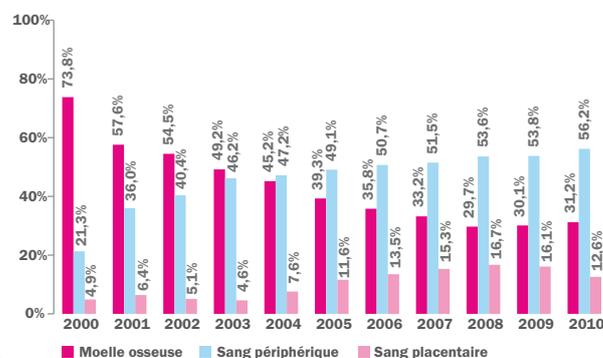
Lorsqu'une greffe allogénique de CSH est envisagée, la compatibilité génétique (caractérisée par le système HLA) entre le receveur et le greffon est une préoccupation majeure dans la recherche d'un donneur. La recherche est effectuée en premier lieu dans la fratrie du patient, au sein de laquelle la 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 la 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.

Évolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur



En 2010, 37 centres ont eu une activité d'allogreffe de CSH. L'activité d'allogreffe de CSH est en progression constante, et ce principalement en raison de l'augmentation des allogreffes non apparentées. En effet, le nombre d'allogreffes intrafamiliales est, en 2010, de 4,5 % plus élevé qu'en 2005, alors que le nombre d'allogreffes non apparentées a progressé de 85 % dans la même période.

Évolution de la répartition des sources de greffons de CSH allogéniques



On observe en 2010 une légère baisse de la proportion des allogreffes de sang placentaire (12,6 % en 2010 pour 16,1 % en 2009) après une période de forte croissance entre 2003 et 2008 et une stabilisation en 2009. Toutefois, la diminution est faible en nombre de greffes (210 greffes en 2010 contre 247 en 2009) et les dernières données de la recherche clinique dans le domaine des greffes de sang placentaire, extrêmement active, montrant l'émergence de nouvelles indications pour ce type de greffes, le nombre des greffes de sang placentaire devrait augmenter dans les années à venir.

L'analyse des 10 dernières années montre trois évolutions majeures : l'utilisation croissante de cellules prélevées dans le sang périphérique et de cellules du sang placentaire et l'augmentation de l'âge des patients greffés (en rapport avec l'utilisation plus fréquente des conditionnements d'intensité réduite).

● Évolution de l'activité d'autogreffe de CSH

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nombre de greffes autologues	3 121	2 949	2 860	2 951	2 675	3 047
Nombre de patients	2 772	2 669	2 627	2 786	2 528	2 890
Proportion d'hémopathies (%)	88,5	88,6	88,8	89,4	90,2	90,5
Proportion de tumeurs solides (%)	11,5	11,4	10,9	10,3	9,5	9,3
Proportion de maladie auto-immune (%)	0	0	0,3	0,3	0,3	0,2

Par ailleurs, 79 centres d'autogreffe ont été répertoriés en 2010, parmi lesquels 42 centres réalisent uniquement des autogreffes et quatre n'ont pas eu d'activité en 2010.

L'analyse des indications et des résultats des greffes

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. La réflexion stratégique de ce groupe de travail a conduit l'Agence à développer le réseau français de sang placentaire.

En outre, avec la SFGM-TC, les sociétés savantes des professionnels de la naissance (gynéco-obstétriciens et sages-femmes) et l'EFS, l'Agence communique auprès du public sur la greffe de sang placentaire. Des fiches pédagogiques disponibles sur le site Internet de l'Agence sont régulièrement mises à jour et un document spécifique d'information des mères et des familles sur le don de sang placentaire est en cours d'élaboration. Il sera disponible dans les maternités partenaires du réseau français de sang placentaire, pour une information la plus précoce possible des familles sur ce don.

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.

La campagne de renouvellement des autorisations de prélèvement d'organes et de tissus à des fins thérapeutiques était achevée en 2009 pour les régions relevant des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS) arrêtés en 2008. Les schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS) des régions Île-de-France et la Réunion ayant été arrêtés à la mi-2010, des fenêtres de dépôt

des dossiers de demandes de renouvellement d'autorisation ont été ouvertes par les agences régionales de santé (ARS), compétentes pour les délivrer après avis de l'Agence de la biomédecine. Toutes les demandes devraient avoir été traitées en juin 2011.

Concernant l'activité de prélèvement, une circulaire ministérielle du 18 janvier 2010 a précisé les modalités d'application de l'arrêté ministériel du 14 septembre 2009 fixant le contenu du dossier de demande ou de renouvellement d'autorisation de prélèvement de cellules à des fins thérapeutiques, arrêté qui concerne les cellules prélevées dans le sang, la moelle osseuse ou le sang placentaire. Les cellules issues de la moelle osseuse relèvent désormais de cet arrêté. L'Agence a rendu 46 avis aux ARS, compétentes pour délivrer ces autorisations.

● Avis sur autorisations délivrés en 2010 dans le domaine de la greffe

	Destinataire de l'avis	Nombre
Établissement pour le prélèvement d'organes et de tissus	ARS	25
Établissement pour le prélèvement de cellules	ARS	46
Établissement pour la greffe d'organes	ARS	0
Banques pour l'importation et l'exportation de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques	Afssaps	4
Établissement pour l'importation et l'exportation d'organes, de tissus et de cellules à des fins scientifiques	ministère de la recherche	40
Protocole de recherche biomédicale (prélèvement d'éléments du corps humain à des fins scientifiques)	Afssaps	17
Banques de tissus pour la conservation	Afssaps	6
Banques de tissus pour des « procédés »	Afssaps	26
Établissements pour la thérapie cellulaire	Afssaps	17
Établissement et laboratoires pour des procédés de thérapie cellulaire	Afssaps	50
Établissement et laboratoires pour des « produits thérapeutiques annexes »	Afssaps	0
Importation de cellules souches hématopoïétiques non apparentées en vue d'une greffe (cellules du sang périphérique, unités de sang placentaire, lymphocytes)	Afssaps	743

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 de la biovigilance relative aux donneurs vivants, aux greffons et aux receveurs d'organes, tissus et cellules sous l'autorité de l'Afssaps. Elle contribue à l'expérimentation sur la vigilance des événements indésirables liés aux soins pilotée par l'InVS. Elle intervient également 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'Afssaps, les centres nationaux de référence, l'InVS et la direction générale de la santé.

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 (HAS) sont synergiques et complémentaires.

AMÉLIORER LA SÉCURITÉ DES GREFFES

Vigilance

Le décret du 12 décembre 2003 relatif à la **biovigilance** donne compétence à l'Afssaps 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) concernant la sécurité des greffons transmis à l'Afssaps et **les autres événements indésirables** hors champ du dispositif réglementaire de biovigilance qui ne répondent pas aux critères de signalement de l'Afssaps. Elle s'est réunie 4 fois en 2010.

En 2010, l'Agence de la biomédecine a reçu **123 déclarations d'événements indésirables relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes, dont 62 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 74 en 2009 à 123 en 2010. Ils se répartissent en 81 déclarations d'incidents et 42 déclarations d'effets indésirables. La proportion d'événements graves, de l'ordre de 50 %, est stable.

Par ailleurs, on dénombre en 2010 110 signalements d'événements indésirables hors champ du dispositif de réglementaire. Parmi les signalements de ce type (c'est-à-dire non déclarés à l'Afssaps) figurent ceux relatifs au conditionnement et au transport des greffons et des échantillons biologiques. Une analyse approfondie de ces derniers, sur deux années (2008 et 2009), a été réalisée en 2010 afin d'améliorer les pratiques.

Le bilan 2010 des **liquides de conservation des organes** contaminés par des micro-organismes (bactéries ou agents fongiques) s'établit à 1 163 positifs dont 2 avec effet indésirable grave 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'Afssaps lui a confié la charge. Elle élabore également des recommandations et des outils d'aide à la décision thématiques.

L'Agence développe une politique interne de **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. 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 des formations données par l'Agence, rappels des bonnes pratiques ou des recommandations auprès des professionnels, élaboration de recommandations ou d'enquêtes). Cette politique vise donc, au sein de l'Agence de la biomédecine, à un meilleur management des risques liés à l'activité de prélèvement et de la greffe et au développement de leur maîtrise.

L'Agence participe également au volet « management de la sécurité » du **projet européen Efreto** (décrit page 97).

Alertes sanitaires liées à des agents pathogènes émergents

Depuis décembre 2009, les alertes sanitaires sont mises en ligne dans l'application Cristal – outil des coordinations hospitalières de prélèvement et des équipes de greffe dans les hôpitaux – afin d'optimiser l'information des professionnels sur leur déclenchement ou leur fin.

L'année 2010 a été marquée par la survenue de plusieurs épidémies d'arboviroses nationales et internationales qui ont entraîné une mise en alerte spécifique dans le domaine du prélèvement d'organes, de tissus et de cellules. Notons en particulier :

- les suites de l'épidémie de grippe A(H1N1) en début d'année ;
- plusieurs épisodes épidémiques de dengue dans la zone Caraïbes-Antilles affectant la Guyane, la Guadeloupe, la Martinique, Saint-Barthélemy et Saint-Martin ;
- des signalements itératifs d'épisodes épidémiques de fièvre à virus West-Nile affectant les pays du pourtour méditerranéen (la Grèce, Israël, la Turquie notamment, mais aussi certaines

régions du Nord de l'Italie ainsi que l'Andalousie en Espagne) et certains pays d'Europe centrale et orientale (Roumanie, Hongrie, Russie).

- le signalement pour la première fois en France métropolitaine de deux foyers de transmission autochtone de dengue (Nice) et de chikungunya (Var).

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 forme les professionnels à la qualité (la liste des formations dispensées est détaillée dans le chapitre sur la formation des personnels de santé page 101). Elle 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 qu'elle-même délivre, les équipes médico-chirurgicales 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 a été reconnue fin 2006 par la Haute autorité de santé (HAS) dans le cadre de la certification des établissements. Cette démarche d'amélioration continue de la qualité a été initiée en 2005 avec la création d'une grille d'audit et la conduite d'audits externes des coordinations. Le nouveau dispositif de certification mis en place par l'Agence en 2010 a de nouveau été reconnu par la HAS et s'inscrit dans la certification V2010 des établissements de santé. À cette occasion, la HAS a élargi le champ de sa reconnaissance du « don d'organes et de tissus à visée thérapeutique » aux « vigilances et veille sanitaires ».

Ce nouveau dispositif concrétise la mise en œuvre des axes d'amélioration identifiés lors de l'évaluation de l'organisation du processus d'audit et de certification qu'elle avait menée fin 2008 : restructuration de l'organisation des audits, refonte du référentiel d'auto-évaluation et du processus décisionnel de certification. Les nouvelles modalités de décision s'inscrivent dans une démarche d'incitation à la mise en place d'actions d'amélioration afin d'atteindre l'assurance qualité de l'activité de prélèvement d'organes et de tissus, d'augmenter son efficacité et, *in fine*, de diminuer les risques liés à la greffe.

Un guide de préparation à la certification et le référentiel d'auto-évaluation ont été diffusés aux coordinations en 2010 et mis à

disposition sur le site Internet de l'Agence. Une brochure synthétique du dispositif de certification a également été publiée sur le site début 2011².

La certification de sa coordination hospitalière de prélèvement par l'Agence confère à l'établissement qui entre dans la démarche de certification HAS :

- la satisfaction aux exigences relatives à l'organisation du don d'organes ou de tissus à visée thérapeutique ;
- une absence d'investigation par les experts visiteurs de la HAS au titre de la biovigilance ;
- une reconnaissance de l'auto-évaluation de la coordination en tant qu'action d'évaluation des pratiques professionnelles (pratiques exigibles prioritaires) ;
- une dispense de la visite de la coordination de prélèvement par les experts visiteurs.

Dix-sept coordinations hospitalières se sont engagées dans la démarche de certification pour 2011, ce qui représente une activité 2 fois supérieure à celles des années antérieures. Cette augmentation des demandes est probablement due 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.

Compte tenu de l'augmentation de la demande, 12 nouveaux auditeurs ont été recrutés en 2010, portant à 32 leur nombre total. Ces professionnels des services de régulation et d'appui de l'Agence et des coordinations hospitalières de prélèvement sont missionnés par l'Agence pour conduire les audits externes. Les premières sessions d'une formation à la conduite de l'audit et à la rédaction du rapport, mise en place par l'Agence à leur intention, ont eu lieu en 2010.

• Coordinations hospitalières auditées entre 2005 et 2010



2. http://www.biomedecine.fr/uploads/document/Certification_CH_Web.pdf

Depuis le début des travaux de la commission de certification des coordinations hospitalières mise en place par l'Agence en 2007, **42 coordinations ont été auditées, dont 7 en 2010**, ce qui représente 21 % des coordinations.

Auto-évaluation des équipes de greffe

Les premières actions de l'Agence participant à l'auto-évaluation des équipes de greffe, engagées en 2003, concernaient la greffe pulmonaire. Elles ont atteint leurs objectifs d'amélioration du taux de prélèvement des donneurs recensés (+27 % de greffes pulmonaires entre 2004 et 2005, +33 % de 2005 à 2010) et d'organisation de l'activité sur le territoire (passage de 16 équipes autorisées à 13 équipes). Dans la continuité, un audit des équipes de greffe pulmonaire a été réalisé par un organisme extérieur, le Centre national de l'expertise hospitalière (CNEH), et ses résultats rendus publics en 2005. La grille d'audit a été adaptée du référentiel anglais du *National Health Service* à l'activité de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire en France. Poursuivant en 2006 et 2007, la démarche d'auto-évaluation des équipes de transplantation pulmonaire, l'Agence a contribué à :

- mieux identifier les difficultés rencontrées par les professionnels et les chiffrer ;
- anticiper et faciliter les processus de labellisation ou de certification des équipes au niveau national ou européen ;
- établir un référentiel de prise en charge à partir des exigences des professionnels ;
- identifier les axes d'amélioration ;
- répondre aux demandes des patients, des familles et des associations de patients en matière de qualité et de sécurité.

Le rapport de l'auto-évaluation 2007 des équipes de transplantation pulmonaire a été publié par l'Agence en décembre 2009.

Dans la continuité de ces actions, l'Agence entreprend 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. Ce manuel sera 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, risques particulièrement élevés s'agissant de la greffe, seront également traitées dans le manuel. En effet, 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 traiter et réduire les risques (par exemple une revue de morbidité-mortalité).

Ce manuel a été testé par des professionnels de la greffe et devrait être finalisé en 2011 après relecture de représentants de sociétés savantes.

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

Dans le cadre de l'élaboration de dispositions réglementaires secondaires à la publication de la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi « HPST »), et notamment de l'article L6111-2, l'Agence a participé au groupe de travail de la DGOS pour la préparation du décret du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé.

L'Agence participe au groupe de travail piloté par la HAS chargé d'élaborer un « Guide pour la mise en œuvre de la gestion des risques associés aux soins dans les établissements de santé ». Ce guide devrait paraître en 2011, après la publication de la circulaire faisant suite à ce décret du 12 novembre 2010.

Partenariat avec la HAS

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.

ÉVALUATION

L'Agence évalue les activités de greffe et leurs résultats pour mesurer les bénéfices et les risques associés à cette thérapeutique. 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 part importante de l'activité de son pôle Évaluation. 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, par là, alimenter la réflexion stratégique.

L'audit 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 celle-ci en définissant mieux ou remplaçant certaines variables. L'audit réalisé en 2010 montre un très bon taux de discordance de 5,62 % seulement.

Un audit de la qualité des données saisies dans le logiciel européen Promise (greffe de CSH) a été réalisé en 2009 et 2010 auprès de toutes les équipes de greffe de CSH allogénique. Dans un échantillon aléatoire de plus 500 dossiers de malades, les données du registre Promise ont été évaluées par comparaison aux données sources. L'appropriation des résultats des audits par les équipes de greffe est un facteur important dans la qualité des données qu'elles fournissent.

Dans ce même objectif permanent d'améliorer l'exhaustivité et la qualité des données saisies, l'Agence encadre les 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 bi-annuelles, 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 2010, ils se sont déplacés dans 56 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 publie des rapports d'activité à différents niveaux : national, interrégional, régional et par équipe de greffe. Ces rapports sont à destination des équipes et des établissements, mais également des tutelles. Ils constituent un outil d'aide aux choix organisationnels et à la planification. À l'exception des rapports annuels des équipes de greffe, ils sont tous disponibles sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr).

Le **rapport national** présente le bilan des activités de prélèvement et de greffe en France (organes, cellules, tissus).

Les **fiches régionales** présentent annuellement un bilan complet de la situation de chaque région au regard de l'évolution des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de cellules souches hématopoïétiques et de cornées. La synthèse nationale permet de comparer les régions entre elles pour analyser les disparités et envisager les moyens d'y remédier.

Les **rapports annuels des services de régulation et d'appui** leur permettent de restituer à leurs partenaires locaux l'information sur leur activité.

Une **synthèse nationale annuelle des rapports d'activité des coordinations hospitalières** de prélèvement d'organes et de tissus consolide ces rapports au niveau national. Un arrêté du 16 décembre 2009 fixe le contenu et les modalités d'établissement du rapport annuel d'activité des coordinations hospita-

lières de prélèvement. Il concrétise la réflexion d'un groupe de travail réunissant l'Agence de la biomédecine et les coordinations sur les indicateurs de nature à accroître la pertinence de l'analyse de leur activité et de son évolution. Outre des indicateurs quantitatifs comme le recensement de donneurs en état de mort encéphalique ou le prélèvement de tissus sur donneurs décédés présentant un arrêt cardiaque ou respiratoire persistant, il prévoit des données qualitatives comme la participation à un réseau de prélèvement, les modalités d'entretien avec les familles, la participation à des audits de la qualité ou au programme Cristal action (décrit page 28). Le modèle de rapport est établi par l'Agence sur cette base.

En 2010, l'Agence de la biomédecine a mis 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**. Le contenu de ce rapport a été fixé par un arrêté du 31 mars 2010. Il concerne l'activité de trois types d'établissements : les centres de prélèvement par cytophèrese qui prélèvent les cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le sang périphérique, les unités d'hématologie ou de greffe qui prélèvent les CSH dans la moelle osseuse et les maternités qui prélèvent les CSH du sang placentaire.

Les **rapports d'activité des équipes de greffe d'organes** comportent l'activité d'inscription sur liste d'attente (y compris les durées d'attente) et celle de greffe d'organes selon les caractéristiques des malades ainsi que le suivi de l'exhaustivité de la saisie dans Cristal. Ces indicateurs sont aussi disponibles aux niveaux interrégional et national. Ces rapports mis à jour quotidiennement dans l'Infoservice (système de retours d'information de l'Agence) sont directement accessibles aux équipes, via le portail Internet du système d'information de l'Agence.

Les **indicateurs de résultats de la greffe**, conformes aux standards internationaux, comparent l'activité de greffe (d'organes et de cellules) de chaque équipe à l'activité nationale. L'analyse des éventuels écarts est riche d'enseignements pour les équipes et l'Agence leur propose d'engager sur cette base une démarche d'auto-évaluation dans le but d'améliorer leurs pratiques. En 2010, cet indicateur a été mis en place pour la première fois pour les équipes d'allogreffe de CSH.

Le **rapport annuel du registre France Greffe de Moelle** établit spécifiquement, à destination des professionnels concernés, un bilan détaillé de l'activité du registre.

Le **rapport annuel du REIN** (Réseau épidémiologie et information en néphrologie) dresse un état des lieux de l'insuffisance rénale chronique traitée par dialyse ou par greffe (voir page 54). Il porte sur les données de l'année N-2 de l'ensemble des régions participant au réseau.

Les **courbes mensuelles de prédiction du prélèvement d'organes**, publiées sur le site Internet de l'Agence, décrivent chaque mois le suivi et la prédiction de l'activité de prélèvement des donneurs décédés.

LES ÉTUDES SUR LE PRÉLÈVEMENT ET LA GREFFE D'ORGANES

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. Une part de ces études visent 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. Les moyens en cartographie dont elle s'est dotée (voir page 134) permettent également à l'Agence de réaliser des études en analyse spatiale.

Études de l'année 2010 :

- contribution au projet européen Efreto (voir page 97) ;
- bilan des priorités cardiaques et pulmonaires (super-urgences) ;
- accès à la greffe selon les groupes sanguins ;
- bénéfice de la greffe rénale dans le programme « antigènes permis » ;
- analyse de la baisse du prélèvement de pancréas et recherche de critères pour identifier les donneurs optimaux de pancréas ;
- évaluation de la fonction rénale du donneur vivant à 3 ans ;
- étude de la qualité de vie du donneur vivant de rein (étude prospective lancée en 2009) ;
- bénéfice de la greffe de foie ;
- survie post-greffe après mise en place du score d'attribution du greffon hépatique
- incidence des lymphomes dans la population des receveurs de rein et étude des facteurs de risque de survenue de lymphome après greffe rénale ;
- analyse des besoins en greffe hépatique dans la région Centre ;
- analyse de l'activité de greffe à la Réunion ;
- états des lieux des prélèvements hépatique et pédiatrique en France ;
- analyse du prélèvement pulmonaire ;
- répartition spatio-temporelle des porteurs de greffon fonctionnel selon l'organe ;
- analyse de l'évolution des contre-indications temporaires pendant l'attente d'une greffe.

Études en analyse spatiale :

- étude de l'impact de l'implantation d'une équipe de greffe hépatique à Tours ;
- optimisation spatio-temporelle des règles de répartition des greffons hépatiques ;
- accessibilité par hélicoptère des équipes de greffe aux sites de prélèvement ;
- temps d'accès aux sites de dialyse et atlas de l'offre de soin de l'insuffisance rénale chronique terminale ;
- état des lieux des structures de prélèvement et de stockage des unités de sang placentaire.

Toutes ces études sont exposées aux professionnels dans les groupes de travail de l'Agence, qui présente également certaines d'entre elles en congrès. Dans le présent document, il en est rendu compte dans les chapitres thématiques.

PROGRAMME REIN

Améliorer l'accès à la greffe, c'est aussi se soucier des besoins de santé de la population, des traitements alternatifs 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 programme REIN préfigure cette démarche qui pourrait utilement s'étendre aux autres défaillances d'organe.

Le **réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN)** a pour objectif de fournir une image de la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale en France fiable 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.

Grâce à une étroite collaboration entre tous les partenaires, le réseau a su construire 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. Il a reçu sa **qualification par le Comité national des registres** pour la période 2009-2011.

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.

Le financement de l'ensemble du dispositif est pris en charge par l'Agence de la biomédecine 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 (objectif 80 de la loi de santé publique de 2004), 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 (objectif 81 de la loi de santé publique de 2004) ;
- 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, comme le projet NephroQUEST (décrit page 96).

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 pourront aussi rejoindre le réseau en 2011 si elles le souhaitent.

Le système d'information de 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.

Des recherches dans les domaines de l'épidémiologie, de l'informatique médicale et de l'évaluation sont développés à partir du REIN. Certains sont pris en charge par la cellule de coordination nationale. D'autres sont menés par d'autres équipes ou institutions partenaires du programme. Les études en cours portent sur l'évaluation des pratiques cliniques, de l'accès à la greffe rénale, des trajectoires des patients dans les différentes modalités de traitement ou de l'adéquation temporelle et géographique de l'offre de soins à la demande de santé.

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 2010, 4 projets (sur 6 soumis) ont été financés. Les deux autres projets, sans demande de financement, ont été approuvés.

Les rapports annuels sont mis en ligne sur les sites 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*.

L'enjeu de REIN en 2011 sera d'apporter un appui et des outils d'aide à la décision aux ARS pour la préparation du volet « insuffisance rénale chronique » des SROS et les plans 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. Toutefois la poursuite du développement de la greffe rénale est une priorité en raison de son bénéfice non seulement en termes médico-économiques, mais aussi de qualité de vie par rapport à la dialyse.

Enfin, REIN est un partenaire important de l'évaluation médico-économique de la prise en charge des patients en IRCT coordonnée par la Haute autorité de santé. Cette étude aborde l'IRCT par trajectoire, 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.

Quelques chiffres-clés de l'année 2009

En 2009, **8 560 nouveaux malades** résidant dans 20 régions couvrant 89 % de la population française (soit 57 millions d'habitants), d'âge médian de 70,2 ans, ont débuté un premier traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique. Parmi ces malades, 3,4 % 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 20 régions était de 150 par million d'habitants (pmh). Des différences significatives entre régions persistaient après standardisation sur le sexe et l'âge (de 99 à 389 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 2009, **33 558 malades** résidant dans ces 20 régions étaient en dialyse (âge médian 70,5 ans) et **29 181** étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel (âge médian 54,8 ans). La prévalence brute a été estimée pour ces 20 régions à 588 pmh pour la dialyse et à 510 pour les malades porteurs d'un greffon rénal, soit une prévalence brute globale de 1 098 par million d'habitants, avec des différences entre régions persistant après standardisation (de 809 à 2 709 pmh).

Dans la cohorte des 43 433 malades ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2009, 83 % étaient en vie à 1 an et 45 % à 6 ans. La probabilité de survie diminuait avec l'âge mais restait au-dessus de 50 % à 2 ans chez les malades de plus de 75 ans à l'initiation du traitement de suppléance.

Dans la cohorte des malades de moins de 60 ans ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2009, dans 18 régions, la probabilité d'être au moins une fois inscrit sur la liste d'attente d'une greffe rénale était de 50 % à 15,6 mois.

En 2009, 2 570 malades ont été greffés d'un rein par les équipes des 20 régions, qui comptaient 6 934 malades en attente de greffe de rein au 31 décembre 2009.

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.

FINANCEMENT DES ACTIVITÉS

Pour lutter contre la pénurie d'organes et améliorer les modalités de prise en charge des patients, l'Agence de la biomédecine se mobilise pour la définition des outils de financement de l'activité de prélèvement et de greffe et veille à la bonne valorisation 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 peu à peu, puis révisés pour les améliorer et prendre en compte l'évolution des pratiques.

L'Agence a pérennisé en 2010 **l'information des professionnels sur les modalités de financement** des activités de soins qu'elle encadre. La complexité croissante des mécanismes de financement ainsi que la nouvelle version (V11) de la T2A qui modifie la classification des groupes homogènes de malades (GHM) l'avaient incitée à éditer une brochure d'information à destination des professionnels hospitaliers, diffusée à l'occasion de la campagne tarifaire 2009. Un addendum intégrant les données tarifaires de la nouvelle campagne a été mis en ligne en 2010 sur son site Internet.

De nouvelles modalités de financement des coordinations hospitalières de prélèvement ont été mises en application en 2010. Leur objectif est de rendre **l'activité de prélèvement de tissus** plus attractive et de rémunérer avec plus d'équité le travail des coordinations. Elles ont permis de majorer la dotation des coordinations les plus dynamiques en termes de prélèvement de tissus et de contenir, voire diminuer, celle des autres.

Pour chaque établissement concerné, le montant global du forfait de coordination des prélèvements d'organes (CPO) est désormais calculé par addition de trois montants :

- le montant de base (légèrement diminué afin de dégager une masse financière pour les compléments créés),
- un montant déterminé en fonction du nombre de donneurs prélevés de cornées,
- un montant déterminé en fonction du nombre de donneurs prélevés de quatre natures de tissus (maximum de 4 prélèvements pour chaque donneur) : os et tissus mous de l'appareil locomoteur ; vaisseaux (veines et artères) ; valves cardiaques ; peau.

L'Agence a constaté que le nombre de cornées prélevées a augmenté de 10,3 % entre 2009 et 2010.

L'évolution des modalités de financement des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), avec la création du forfait annuel de greffe (FAG) en 2005 et son élargissement en 2007 au financement du typage HLA et au remboursement des frais engagés pour les donneurs vivants, a contribué au développement des greffes de CSH.

Cependant, l'évolution des indications thérapeutiques et des techniques de greffe (extension des indications cliniques ; utilisation de doubles greffons de sang placentaire) a permis à un plus grand nombre de patients d'accéder à cette thérapie, entraînant un recours de plus en plus fréquent à des donneurs non familiaux.

Cette croissance d'activité repose pour une grande part sur des acquisitions de greffons internationaux et leur coût extrêmement élevé (22 600 € pour les greffons de moelle osseuse et de cellules souches périphériques et 26 818 € pour les unités de sang placentaire contre, respectivement, 8 900 € et 13 167 € pour un greffon national) a fortement alourdi la facture des hôpitaux dont les dépenses sont évaluées à 22,7 M€ en 2009, contre 6,5 M€ en 2004.

La refonte du FAG en 2007 a permis de soutenir l'activité, mais ses modalités sont insuffisantes pour couvrir les dépenses : les dotations allouées aux établissements au titre de l'activité d'allogreffe de CSH s'élèvent à environ 13 M€ depuis 2007, ce qui conduit à un différentiel de près de 10 M€ au niveau national.

Le plan de développement des banques de sang placentaire en France (voir page 46) mis en place par l'Agence, soutenu financièrement par le plan cancer, permettra une augmentation importante de l'offre de greffons de sang placentaire nationaux dans les prochaines années. L'augmentation du stock de greffons disponibles devrait réduire la demande française de greffons internationaux et accroître la demande internationale de greffons nationaux et, par là, les recettes. Cependant, la montée en charge sera progressive et l'Agence s'est mobilisée pour que les modalités du FAG soient modifiées dès 2011 afin d'éviter que les directions hospitalières ne soient amenées à diminuer l'activité de greffe. Les modalités du forfait ont ainsi été modifiées pour la campagne 2011 : dorénavant, deux tarifs sont donc proposés par tranches de dizaines de greffes.

Le **financement des machines à perfusion**, qui a fait l'objet d'une étude financière et organisationnelle approfondie, ainsi que les mesures en faveur de la **neutralité financière du don du vivant** sont abordées dans les chapitres consacrés à ces sujets.

• **Tableau récapitulatif du prélèvement et de la greffe dans la T2A (circulaire DHOS du 3 mars 2008)**

Détection du donneur et prise en charge en réanimation	Forfait de coordination des prélèvements d'organes (CPO) à 6 niveaux (A+, A, A2, B, C, D) + journée de réanimation
Prélèvement d'organes et de tissus	Prestations de prélèvement d'organes et de tissus (PO) <ul style="list-style-type: none"> • facturables par l'établissement où a lieu le prélèvement : tarifs P01, P02 et P03 (selon le nombre d'organes prélevés), P04 (donneur décédé après arrêt cardiaque) • facturables par l'établissement dont dépend le chirurgien préleveur : tarifs P05, P06, P07, P08, P09 (selon l'organe prélevé)
Greffes d'organes et de CSH	Forfaits des groupes homogènes de séjour (GHS) Forfait annuel de greffe (FAG) pour financer les charges liées au caractère transversal de la greffe. Il comprend entre autres le donneur vivant et le typage HLA (forfait immunologie)

• **Forfaits annuels de coordination des prélèvements d'organes (CPO) – montants de base**

Catégories	Conditions relatives aux missions et à l'activité de l'établissement	Tarifs 2011
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 €
A	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 €
A2	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 €
B	Entre 10 et 19 donneurs recensés et plusieurs prélèvements de tissus	195 698 €
C	Entre 1 et 9 donneurs recensés et plusieurs prélèvements de tissus	115 352 €
D	Autorisation de prélèvement de tissus uniquement	23 421 €

• **Forfaits annuels de coordination des prélèvements d'organes (CPO) – montants déterminés en fonction du nombre de donneurs prélevés de cornées (N)**

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

• **Forfaits annuels de coordination des prélèvements d'organes (CPO) – montants déterminés en fonction du nombre de donneurs prélevés d'autres tissus (N)**

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

(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)

• **Forfait annuel greffe (FAG)**

	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 €	

● Prestations de prélèvement d'organes (PO)

Forfait	Description du prélèvement	Tarifs 2011
facturables par l'établissement siège du prélèvement d'organes (organisation du prélèvement)		
PO 1	Prélèvement du ou des reins et/ou du foie	7 321 €
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 €
PO 3	Autres prélèvements d'organes	8 473 €
PO 4	Prélèvement d'organes sur donneur décédé après arrêt cardiaque	11 240 €
facturables par l'établissement dont dépend le chirurgien préleveur (acte chirurgical)		
PO 5	Prélèvement de rein(s)	404 €
PO 6	Prélèvement du foie	404 €
PO 7	Prélèvement de poumon(s)	515 €
PO 8	Prélèvement du bloc « cœur-poumons »	485 €
PO 9	Prélèvement du pancréas	606 €

● Tarifs des groupes homogènes de séjour pour la greffe d'organes et de CSH

	Tarifs 2011 en fonction de 4 niveaux de sévérité			
	1	2	3	4
Foie	21 951 €	30 993 €	40 167 €	47 606 €
Pancréas	11 361 €	16 815 €	20 623 €	27 974 €
Poumons	18 031 €	34 550 €	43 056 €	62 500 €
Cœur-Poumons	21 637 €	41 460 €	51 667 €	75 000 €
Cœur	19 746 €	24 793 €	41 105 €	58 532 €
Cœur + assistance	39 590 €	44 637 €	60 949 €	78 377 €
Rein	11 632 €	14 640 €	20 436 €	32 054 €
Autres	25 559 €	43 871 €	59 408 €	74 132 €
Allogreffe de CSH	23 812 €	26 508 €	56 812 €	85 781 €
Greffe de CSH en ambulatoire		1 149 €		
Autogreffe de CSH		20 178 €		

Tous les tarifs indiqués sont extraits de l'arrêté du 1^{er} mars 2011 fixant pour l'année 2011 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé.

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 ». Il est complété par l'appel à projets de recherche sur l'insuffisance rénale chronique du REIN (voir page 54). L'Agence aide également à la diffusion de l'information sur ces recherches.

Par ailleurs, l'Agence assure une veille scientifique dans le domaine de la greffe en s'appuyant sur son comité médical et scientifique et ses groupes de travail stratégiques. Elle est de surcroît en relation 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 dans les dispositifs où elle intervient

(utilisation d'éléments du corps humain pour la recherche, conservation, exportation ou importation d'éléments du corps humain à visée de recherche). Elle les conseille ou les dirige vers les instances pertinentes.

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

L'Agence de la biomédecine (et l'Établissement français des Greffes avant elle) conduit depuis 1995 un appel d'offres destiné à financer des projets de recherche concernant le prélèvement et la greffe. Celui de 2010 constitue donc la seizième édition et porte à 330 le nombre de projets de recherche qui ont été subventionnés, pour un montant total de 6,2 millions d'euros. Ces chiffres montrent que cet appel d'offres est, pour l'Agence, un outil majeur de promotion de la recherche en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules. 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 qui entrent difficilement dans le cadre d'autres appels d'offres à thématiques plus vastes. À titre d'exemple, la soumission des projets de sciences

humaines et sociales s'intéressant aux problématiques de la transplantation ou encore de projets concernant l'amélioration du prélèvement et la conservation des greffons est encouragée et ces projets sont toujours considérés spécifiquement par la commission d'évaluation.

● **Historique quantitatif des appels d'offres « recherche et greffe »**

	Financement	Projets soumis	Projets retenus
1995	380 k€		28
1996	534 k€		25
1997	305 k€	65	21
1998	380 k€	76	22
1999	412 k€	63	27
2000	380 k€	88	25
2001	396 k€	66	25
2002	381 k€	51	15
2003	380 k€	63	21
2004	256 k€	69	15
2005	400 k€	63	18
2006	400 k€	65	22
2007	400 k€	66	18
2008	400 k€	63	16
2009	400 k€	74	15
2010	400 k€	77	17
Total	6,2 M€	950	330

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. Il a été décidé de conserver, pour l'édition 2010, les mêmes thèmes qu'en 2009 :

- 1) sciences humaines, économiques et sociales : études dans le domaine de la santé publique et/ou de l'éthique ;
- 2) amélioration des prélèvements, évaluation et amélioration de la sécurité et de la qualité des greffons, modalités de conservation ;
- 3) immunologie de la transplantation ;

4) pharmacologie et greffe ;

5) insuffisance terminale d'organes : études en épidémiologie, santé publique, besoin et offre de soins ;

6) ingénierie cellulaire et tissulaire comme alternative à l'allogreffe.

L'attribution des financements est décidée suivant une procédure impliquant 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. Depuis 2009, 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 ; si aucun membre du CMS n'est qualifié pour l'évaluation, celle-ci est menée par deux experts extérieurs). Le comité d'évaluation, composé du CMS et des experts évaluateurs, a été réuni pour une session unique d'examen de projets le 18 mai 2010.

Avec 77 projets reçus, le nombre de candidatures est resté à peu près stable par rapport à l'édition précédente, qui avait elle-même vu une augmentation significative des dossiers proposés (74 projets reçus en 2009, 63 en 2008). En 2010, **17 projets de recherche** ont été subventionnés, pour des financements s'étendant de 15 000 à 28 000€. Cent huit experts de toutes disciplines ont été sollicités pour évaluer les projets proposés.

Les financements sont attribués en général pour deux ans, à l'issue desquels les équipes bénéficiaires sont tenues d'adresser à l'Agence un rapport final détaillant la recherche effectuée.

Malgré une augmentation significative des projets de sciences humaines et sociales soumis (11 projets dans le thème 1 en 2010, contre 4 en 2009), seul un projet de sciences humaines et sociales a été retenu. Le ratio le plus important de projets retenus concerne l'ingénierie cellulaire et tissulaire (thème 6), il atteste l'excellente qualité des projets et des équipes.

Les résumés de l'ensemble des projets financés sont disponibles sur le site de l'Agence (www.agence-biomedecine.fr).

● **Appel d'offres « recherche et greffe » en 2010 : 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	11	1
2) Amélioration des prélèvements, évaluation et amélioration de la sécurité et de la qualité des greffons, modalités de conservation	15	4
3) Immunologie de la transplantation	30	5
4) Pharmacologie et greffe	8	1
5) Insuffisance terminale d'organes : études en épidémiologie, santé publique, besoin et offre de soins	1	0
6) Ingénierie cellulaire et tissulaire comme alternative à l'allogreffe	14	6
Total	79	17

Remarque : 2 projets évalués sont répertoriés dans les thèmes 3 et 4 (d'où le total de 79), dont 1 retenu

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.

En 2010, l'Agence a financé un projet de recherche qui vise non seulement à recenser les patients greffés à l'étranger, mais aussi à décrire le devenir de ces patients après la greffe et les complications éventuelles de leur greffe. Les résultats seront publiés courant 2011. Par ailleurs, l'enquête quantitative sur le nombre de greffes rénales à l'étranger à partir de donneurs vivants rémunérés reprendra en 2011.

Au plan international, la *Déclaration d'Istanbul sur le trafic d'organes et le tourisme de transplantation (2008)* qui définit les différentes pratiques dénoncées – trafic d'organes, commerce de transplantation, tourisme de transplantation – conduit les pays les plus concernés à prendre des mesures. Nombreux sont ceux qui votent des lois sur la transplantation et mettent en place des programmes de prélèvement sur donneur décédé.

Le Conseil de l'Europe suit ces questions avec attention, tant au niveau de ses instances éthiques que du groupe de travail sur la greffe d'organes. Compte tenu des résultats non représentatifs obtenus lors de l'enquête sur la commercialisation et le tourisme de la transplantation menée en 2008 au sein des États membres, le Comité sur la transplantation d'organes du Conseil de l'Europe (CD-P-TO) a préconisé de la renouveler en définissant une méthodologie plus appropriée.

En octobre 2009, une étude conjointe du Conseil de l'Europe et des Nations Unies sur le trafic d'organes, de tissus et de cellules et la traite d'êtres humains aux fins de prélèvement d'organes a recommandé d'établir une définition officielle du « trafic d'organes de tissus et de cellules » qui soit reconnue au niveau international par les États afin de pouvoir mesurer ce phénomène. Elle recommandait également de préparer un instrument juridique international énonçant des mesures de prévention de ce trafic et de protection de ses victimes, ainsi que des mesures de répression en droit pénal. L'Agence participe à un groupe *ad hoc* constitué par le CD-P-TO avec le Comité de bioéthique (CDBI) et le Comité européen pour les problèmes criminels (CDPC) pour élaborer un outil juridique international établissant une définition du trafic d'organes, de tissus et de cellule et énonçant des mesures à prendre pour prévenir ce trafic et protéger ses victimes.

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.

Elle 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). L'Agence leur apporte notamment un soutien technique sur les volets « périnatalité » et « génétique » (examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou identification d'une personne par empreintes génétiques à des fins médicales) des schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS) qui doivent être publiés en 2011.

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 ». L'Agence établit par ailleurs des collaborations avec les autorités compétentes pouvant participer à ces objectifs (HAS, INCa, Afssaps, Anses¹).

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.

Les décrets d'application sont parus :

- pour l'AMP le 22 décembre 2006, modifié le 19 juin 2008,
- pour le DPN et le DPI le 22 décembre 2006,
- pour l'examen des caractéristiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales le 4 avril 2008.

1. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (résulte de la fusion en 2010 de l'Afssat et l'Afssa).

• Nombre de structures autorisées (au 31 décembre 2010)

Établissements ou laboratoires autorisés pour les activités biologiques d'AMP*	178
Établissements autorisés pour les activités cliniques d'AMP*	106
Laboratoires autorisés pour une ou plusieurs activités biologiques de DPN*	140
Centres pluridisciplinaires de DPN (CPDPN)	48
Centres de DPI (CDPI)	3
Établissements ou laboratoires autorisés pour les activités de génétique postnatale*	101

* selon les informations transmises par les agences régionales de santé

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Pour améliorer les conditions d'accès et de prise en charge, l'Agence s'est fixé comme objectif d'optimiser l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) en prenant en compte les différentes techniques et les nouveaux protocoles. 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 dans le cadre du don d'ovocytes afin de proposer des mesures correctives.

Les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP publiées par arrêté ministériel du 11 avril 2008 ont été mises en conformité, par l'arrêté du 3 août 2010, avec les directives techniques de la directive européenne « tissus-cellules » (2004/23/CE).

L'Agence consacre plusieurs sites Internet aux thématiques liées à l'AMP: www.procreationmedicale.fr informe les couples sur la démarche d'AMP, www.dondovocytes.fr et www.dondespermatozoides.fr informe ceux qui ont besoin d'un don ainsi que les donneurs éventuels. Ils sont complétés en 2011 par www.lampmafemmeetmoi.fr, regroupant des témoignages d'hommes en démarche d'AMP.

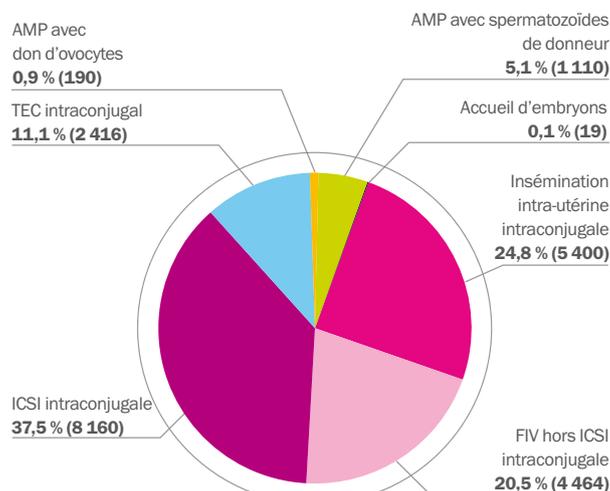
Principaux chiffres de l'assistance médicale à la procréation en France

Rappelons que le recueil des données d'activité d'AMP au 31 décembre de chaque année concerne toujours l'année antérieure afin de pouvoir établir le lien avec les naissances. Ainsi, **21 759 enfants sont nés en France grâce aux techniques d'AMP réalisées en 2009**. Ils représentent environ **2,6 % des enfants** nés de la population générale cette même année, estimés par l'Insee à 824 641 enfants.

Si l'activité apparaissait assez stable entre 2004 et 2008, il semble en 2009 se dessiner une augmentation du nombre global de tentatives, qu'il faut toutefois pondérer au regard du défaut d'exhaustivité constaté les années précédentes.

Les taux de grossesse échographique ainsi que la part des enfants nés après AMP augmentent légèrement par rapport à l'année 2008.

La part des enfants nés après AMP en 2009 selon la technique et l'origine des gamètes (N = 21 759)

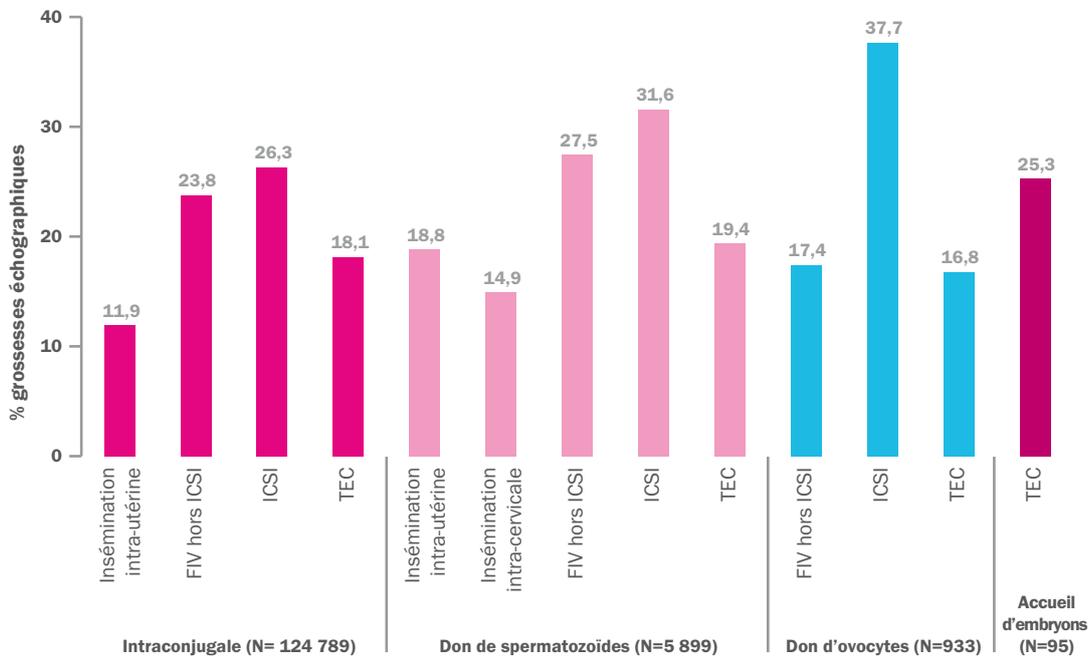


Résumé de l'activité d'AMP et des résultats en 2009

Technique	Tentatives*	Grossesses échographiques	Accouchements	Enfants nés vivants
Intraconjugal				
IIU	52 861	6 296	5 044	5 400
FIV hors ICSI	20 675	4 918	3 893	4 464
ICSI	34 415	9 055	7 124	8 160
TEC	16 838	3 052	2 245	2 416
Spermatozoïdes de donneur				
IIU	3 890	732	612	657
IIC	550	82	77	82
FIV hors ICSI	448	123	97	112
ICSI	696	220	178	213
TEC	315	61	42	46
Don d'ovocytes				
FIV hors ICSI	200	27	26	34
ICSI	441	133	109	119
TEC	292	49	35	37
Accueil d'embryons				
TEC	95	24	18	19
Total	131 716	24 772	19 500	21 759

IIU : insémination intra-utérine, IIC : insémination intracervicale, FIV : fécondation *in vitro*, ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, TEC : transfert d'embryons congelés
 * Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI) ; TEC

● Taux de grossesse échographique après tentative* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2009



* Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI) ; TEC

● Conservation d'embryons et projet parental au 31 décembre 2009

	Total	Projet parental en cours	Abandon du projet parental	Défaut de réponse ou désaccord du couple
Embryons conservés	165 591	109 430 (66,1 %)	26 307 (15,9 %)	29 854 (18,0 %)
Couples dont les embryons étaient en cours de conservation au 31 décembre	47 587	32 075 (67,4 %)	7 330 (15,4 %)	8 182 (17,2 %)

Fin 2009, on dénombrait 165 591 embryons conservés dans les centres d'AMP. Ce nombre est à mettre en regard du nombre 10 fois plus élevé des embryons obtenus, transférés, congelés et décongelés par les centres au cours des 5 dernières années.

En outre, 70 % de ces embryons sont destinés à être décongelés et transférés à court ou moyen terme pour les 30 000 couples qui poursuivent leur parcours en AMP.

Préservation de la fertilité et cancer

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. Les traitements se sont considérablement améliorés, néanmoins, associant diversement chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, ils altèrent la fonction de reproduction. Dans la mesure où mener à bien un projet parental concourt à la qualité de vie des jeunes patients après le cancer, préserver la fertilité est devenu une préoccupation des patients, de leur famille et des équipes médicales. C'est aujourd'hui un droit prévu par la loi (art. L2141-11 du CSP).

Depuis plus de 30 ans, la préservation de la fertilité a essentiellement concerné la congélation des spermatozoïdes qui était réalisée dans les CECOS. Chez la femme, les premières conservations de cortex ovarien datent de 1995 en France. 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 ont souhaité faire un état des lieux. Répondant à plusieurs objectifs, il devrait permettre de faire le point des connaissances actuelles sur la toxicité des traitements destinés à traiter le cancer, définir des stratégies de préservation de la fertilité et améliorer 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 finalisé en 2011.

Congélation des ovocytes: deux enfants nés en France en 2010

Deux enfants sont nés en 2010 en France à la suite d'une fécondation in vitro réalisée avec des ovocytes préalablement congelés, technique qui, en raison de son manque de performance, était peu pratiquée en France. Une nouvelle technique de congélation, la vitrification, est susceptible d'en améliorer l'efficacité. Ainsi, lorsque la fertilité est menacée par un traitement médical, dans certaines situations médicales bien précises, la congélation ovocytaire peut constituer un moyen de préserver la fertilité.

• Autoconservation de gamètes et de tissus germinaux de 2006 à 2009 (en nombre de patients)

	2006	2007	2008	2009
Gamètes				
Spermatozoïdes				
Nouvelles autoconservations	4 424	4 071	4 079	5 523
État des autoconservations au 31 décembre	34 827	37 804	34 803	39 450
Ovocytes				
Nouvelles autoconservations	13	14	19	17
État des autoconservations au 31 décembre	35	29	63	85
Tissus germinaux				
Tissus testiculaires				
Nouvelles autoconservations	134	128	50	99
État des autoconservations au 31 décembre	561	769	196	352
Tissus ovariens				
Nouvelles autoconservations	119	145	155	224
État des autoconservations au 31 décembre	509	661	773	1 006

Le nombre de centres déclarant une activité d'autoconservation de gamètes et de tissus germinaux peut varier d'une année sur l'autre.

L'autoconservation de gamètes et de tissus germinaux est proposée à des patients ayant à subir des traitements potentiellement stérilisants, en vue de préserver leur fertilité. Les données au long cours sur cette activité sont à interpréter cette année

encore avec prudence car certaines de ces données, surtout celles concernant les spermatozoïdes et les tissus testiculaires, incluent des congélations réalisées en cours d'AMP.

Don de gamètes et accueil d'embryons

Don de gamètes (spermatozoïdes et ovocytes) et d'embryons de 2006 à 2009

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

En 2009, 328 donneuses ont été prélevées et ont permis 641 tentatives de fécondations *in vitro* pour des couples receveurs. Avec 292 transferts d'embryons congelés issus de don d'ovocytes dans l'année, c'est au total 190 enfants qui ont été conçus en 2009 grâce à un don d'ovocytes. Malgré une augmentation progressive de l'activité depuis plusieurs années, elle reste encore très inférieure à la demande : près de 1 700 couples sont inscrits sur les listes d'attente des centres français.

Le don d'ovocytes n'est en effet pas développé 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 mène 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.

L'Agence s'attache à pallier le défaut d'information du public et des médecins gynécologues sur cette activité. Elle s'intéresse également aux moyens dédiés à cette activité particulièrement exigeante qui ne peut s'ajouter à moyens constants aux autres activités d'AMP menées dans les établissements de santé. L'Agence alerte les pouvoirs publics sur la problématique de la neutralité financière du don et les freins à l'application du décret du 24 février 2009 relatif au remboursement des frais engagés à l'occasion d'un don qui n'est pas appliqué, en pratique, au don d'ovocytes.

L'Agence a élaboré, avec les professionnels, un référentiel des indications médicales du don d'ovocytes. Validée par le groupe de travail de l'Agence « Stratégie en AMP », cette liste devrait rester indicative, ne pouvant remplacer la discussion collégiale de l'équipe pluridisciplinaire qui examine chaque dossier médical.

Enfin en 2010, l'Agence s'est mise à la disposition de l'IGAS missionnée pour étudier la problématique du don d'ovocytes en France pour en analyser les causes et proposer des améliorations. Publié en février 2011, le rapport de l'IGAS aborde l'estimation des besoins potentiels (de 1 500 à 6 000 couples), l'évolution de l'offre qui pourrait résulter de nouvelles dispositions de la loi de bioéthique (autorisation de la vitrification ovocytaire, suppression de la condition d'une maternité antérieure au don), les conditions de recrutement des donneuses ainsi que le financement. Ce volet de l'étude prend en compte la réalité des coûts d'une prise en charge complète des donneuses (voir le chapitre « Financement des activités » page 79).

Le don de spermatozoïdes semble quant à lui plus en adéquation avec la demande que le don d'ovocytes.

L'accueil d'embryons, activité d'AMP à part entière avec des indications précises, n'a pas pour objectif de constituer un ultime recours après échec des autres techniques d'AMP ou de se substituer à l'adoption. Il est autorisé depuis la loi de bioéthique de 1994, mais le dernier texte d'application n'étant paru qu'en 2001, cette activité n'a été mise en place que récemment et reste peu pratiquée en France.

La mise en œuvre encore assez récente de l'accueil d'embryons a été, pour l'Agence, l'occasion de proposer des recommandations de bonnes pratiques. Il s'agit d'un travail totalement nouveau et sans équivalent international. Le texte fixant les recommandations a été validé par les instances de l'Agence au cours du second semestre 2010. Le groupe de travail spécifique associant les différents praticiens impliqués dans cette activité a cherché à homogénéiser les pratiques et défini les relations que les centres d'AMP doivent développer entre eux pour que

tous les embryons destinés à l'accueil soient pris en compte, y compris ceux qui sont conservés dans des centres qui ne mettent pas en œuvre l'accueil d'embryons. L'objectif principal est de faciliter l'organisation de ce don particulier tout en garantissant la qualité et la sécurité.

L'AMP en contexte viral

• Prise en charge des patients en contexte viral en 2009

	Homme VIH**	Femme VIH**	Homme et femme VIH**	Homme ou femme VHB+ ou VHC+
Tentatives**	650	299	95	1 110
Grossesses évolutives	102	31	10	150
Accouchements	86	23	9	116
Enfants nés vivants	96	25	10	108

* avec ou sans co-infection avec d'autres virus ;

** inséminations, ponctions ou déconglations

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 environ 1 000 tentatives réalisées en 2009 et 131 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 à certains couples importants, plus particulièrement lorsque la femme est elle-même porteuse du VIH. 108 enfants sont nés d'AMP réalisées en 2009 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.

Les données issues de la base FIVNAT pour 2005 et 2006 enrichies de données fournies depuis par des centres volontaires ont permis à l'Agence d'effectuer les travaux préliminaires au déploiement complet du registre. Le recueil des données du registre devient en effet obligatoire pour tous les centres d'AMP en 2011 (activité de l'année 2010). L'objectif de ce projet considéré comme prioritaire par l'Agence pour les années 2011-2014 est d'atteindre une quasi-exhaustivité de recueil afin d'analyser les données, quantitativement dans un premier temps, puis qualitativement. Ces analyses intégreront les paramètres qui ont le

plus d'influence sur les résultats de l'AMP dans un souci d'amélioration de la qualité des soins, mission essentielle de l'Agence.

Pour l'enregistrement des données, l'Agence a développé l'application informatique Gaia (Gestion et analyses informatisées de l'AMP) : elle permet à la fois le transfert informatique des fichiers des centres d'AMP et la saisie en ligne des données par les centres dépourvus de logiciel spécifique.

Suivi des enfants issus d'une fécondation *in vitro*

L'élaboration d'une démarche pour suivre l'état de santé des enfants issus d'une AMP est complexe. L'Agence conduit la 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. Il s'agirait d'étudier l'impact des fécondations *in vitro* sur la santé des enfants en croisant son propre registre avec les fichiers de l'Assurance maladie et du PMSI ou les registres des pathologies. Des enquêtes ciblées en cas d'alerte particulière sur une pathologie pourraient compléter cette approche.

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. On dispose de peu d'informations sur les conditions dans lesquelles sont effectués ces dons, notamment sur le recrutement et la prise en charge des donneuses. 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. En parallèle, l'Agence communique 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, article sur la « Prise en charge du don d'ovocytes : réglementation du don, la face cachée du tourisme procréatif » dans la revue *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, communications auprès de sociétés savantes et lors de congrès. Elle collabore avec la CNAMTS pour évaluer précisément les flux financiers correspondant aux AMP réalisées à l'étranger par des couples résidant en France.

Elle agit également à l'échelon international en participant au groupe de travail *Cross-border reproductive care* sur le tourisme procréatif de l'ESHRE (*European Society for Human Reproduction*

& Embryology). Une réunion de ce groupe de travail a été organisée à l'Agence même en mai 2010.

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 d'un projet de santé publique européen.

Compte tenu du manque de données sur la population française se rendant à l'étranger pour des soins d'AMP avec don d'ovocytes, l'Agence a mené une enquête auprès des professionnels fin 2010. Ses résultats seront disponibles en 2011. D'autre part, elle finance une étude qualitative sur ce sujet dans le cadre de son appel d'offres de projets de recherche.

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, la diminution des risques auxquels sont exposées les femmes devant subir un DPN et l'optimisation des différents moyens diagnostiques. Elle suit avec attention le nombre et les motifs d'interruption médicale de grossesse afin de maintenir une homogénéité et une équité dans la prise en charge des couples qui y sont confrontés.

LES CENTRES PLURIDISCIPLINAIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le conseil d'orientation de l'Agence a rendu le 28 mai 2010 un avis sur l'accompagnement des couples en diagnostic prénatal fondé sur le bilan de l'organisation et du fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) que la mission d'inspection de l'Agence avait établi en 2009.

Les recommandations de bonnes pratiques pour le fonctionnement des CPDPN ont été mises à jour fin 2010. Cette démarche a permis une réflexion de l'ensemble des acteurs du CPDPN sur leur travail, l'adaptation consécutive des règlements intérieurs et l'homogénéisation du fonctionnement des centres. Les bonnes pratiques ont également aidé les centres à structurer leurs obligations réglementaires, notamment la conservation des dossiers et la capacité à établir un bilan.

L'Agence de la biomédecine a procédé, pour les données d'activité de l'année 2009, à quelques restructurations et reformulations du bilan annuel d'activité pour pallier à une certaine hétérogénéité des réponses due aux difficultés de compréhension de certains items rencontrées par les CPDPN. 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 les CPDPN pour tendre vers une harmonisation du remplissage de ce rapport.

● Résumé des activités des CPDPN

	2005	2006	2007	2008	2009*
Nombre de dossiers examinés	25 022	24 389	28 292	29 779	35 783
Nombre d'attestations délivrées en vue d'une IMG	6 093	6 790	6 645	6 876	6 993
Nombre de refus d'autorisation d'IMG	106	122	112	125	109
Nombre de grossesses poursuivies avec une pathologie qui aurait pu faire autoriser une IMG	406	402	475	494	578
Nombre de réunions pluridisciplinaires décisionnelles annuelles	2 549	2 465	2 554	2 452	2 466
Nombre moyen de réunions annuelles	53,1	52,4	53,2	52,2	50,3

* 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 IMG

	2006		2007		2008		2009	
Indications chromosomiques	2 433	(35,8 %)	2 546	(38,3 %)	2 706	(39,4 %)	2 738	(39,2 %)
Indications génétiques	379	(5,6 %)	444	(6,7 %)	448	(6,5 %)	377	(5,4 %)
Indications infectieuses	77	(1,1 %)	72	(1,1 %)	67	(1,0 %)	95	(1,4 %)
Malformations ou syndromes malformatifs	2 924	(43,1 %)	2 789	(42 %)	2 990	(43,5 %)	3 013	(43,1 %)
Autres indications fœtales	602	(8,9 %)	621	(9,3 %)	505	(7,3 %)	545	(7,8 %)
Indications maternelles	180	(2,7 %)	170	(2,6 %)	160	(2,3 %)	225	(3,2 %)
Non renseigné	192	(2,8 %)	0	(0 %)	0	(0 %)	0	(0 %)
Total	6 787		6 642		6 876		6 993	

IMG : interruption médicale de grossesse

ACTIVITÉS DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

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. Cette nouvelle modalité de dépistage a profondément modifié l'organisation en favorisant le calcul de risque combiné au premier trimestre de la grossesse par rapport au calcul séquentiel et en confirmant le rôle fondamental de l'imagerie fœtale.

De nouveaux acteurs sont impliqués, notamment les réseaux de santé en périnatalité (RSP) chargés entre autres de délivrer aux échographistes un numéro d'identifiant qui leur permet de participer au dépistage du premier trimestre de la grossesse.

Rappels

L'exploration prénatale la plus pratiquée est l'imagerie par échographie (non réglementée par la loi, elle n'entre pas dans les domaines de compétences de l'Agence).

Sur le plan biologique, le DPN 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 prélèvements permettent d'obtenir un diagnostic ou une probabilité d'atteinte de ce 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.

• Résumé de l'activité de diagnostic prénatal en 2009

Techniques d'analyse	Laboratoires autorisés	Laboratoires ayant eu une activité en 2009	Fœtus étudiés	Diagnostics positifs
Cytogénétique	75	69	74 629	3 849
Génétique moléculaire	53	50	2 728	534
Biologie infectieuse	50	47		
<i>Parasitologie seule</i>		0	1 117	105
<i>Virologie seule</i>		23	4 906	160
<i>Parasitologie et virologie</i>		23		
Hématologie	2	0	0	0
Immunologie	3	1	3	0
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	100	96		
<i>Maladies héréditaires</i>		5	93	27
<i>Hormonologie</i>		4	102	50
<i>Défaut de fermeture du tube neural</i>		24	10 118	251
<i>Marqueurs sériques</i>		84	660 629 ^(a)	550 ^(b)

(a) Nombre de femmes testées.

(b) Nombre de trisomies 21 diagnostiquées.

La montée en charge de ce nouveau dispositif s'est faite progressivement dans le temps. 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 par exemple). Ainsi, les données relatives au calcul de risque du premier trimestre réalisé au cours des six premiers mois de l'année 2010 ont été recueillies et analysées. Environ 30 % des dépistages ont été réalisés en 2010 selon cette nouvelle modalité.

L'objectif de ce travail est double : s'assurer de la qualité des paramètres et aider les RSP à évaluer les échographistes auxquels ils ont délivré un numéro d'identifiant.

Seule l'analyse nationale des données pourra permettre d'évaluer si les pratiques françaises de la mesure de la clarté nucale sont cohérentes avec les courbes de référence internationales. Pour cela, il sera nécessaire d'obtenir un nombre d'échographies par échographiste plus important que celui disponible actuellement.

Il faudra attendre le rapport annuel d'activité de 2011 pour évaluer les effets de ce nouveau dépistage sur le choix des femmes enceintes d'y recourir ou non et sur les activités de cytogénétique (par exemple).

Microbiologie (virologie et toxoplasmose)

Les analyses *in utero* des différents virus n'ont pas significativement varié au cours de ces dernières années.

Les prélèvements invasifs (c'est-à-dire sur le fœtus ou ses annexes) réalisés pour la toxoplasmose sont de moins en moins nombreux, les femmes à risque étant probablement mieux ciblées. De même, la rubéole a été diagnostiquée en 2008 et 2009 sur deux fœtus seulement (un de ces deux diagnostics a été suivi d'une interruption médicale de grossesse). Dans cet exemple, la vaccination et la thérapeutique ont permis d'éradiquer quasiment la forme congénitale de cette pathologie.

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 après le dépistage de la trisomie 21. Deux évolutions principales sont à suivre : le type de prélèvement utilisé (villosités chorales *versus* liquide amniotique) et le transfert de la technologie *CGH array* de la recherche à la routine en diagnostic prénatal.

L'année 2010 a été une année importante pour la génétique moléculaire, et plus particulièrement pour le diagnostic non invasif (c'est-à-dire à partir de l'ADN circulant dans le sang maternel). En effet, la Haute autorité de santé (HAS) a rendu un avis sur la détermination prénatale du sexe fœtal à partir du sang maternel. Cette détermination du sexe fœtal s'inscrit dans le cadre des maladies liées au chromosome X dans lesquelles un diagnostic prénatal plus précis de la mutation génétique n'est à effectuer que sur les fœtus de sexe masculin. Depuis février 2011, elle 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 ».

La HAS a également engagé des travaux sur la détermination prénatale du rhésus fœtal D à partir du sang maternel. L'Agence devra anticiper les évolutions des pratiques pour les 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.

Le nombre total de caryotypes fœtaux réalisés a diminué de façon importante (d'environ 11 %). La baisse porte notamment sur les indications « signe d'appel biologique » et « âge maternel ». Elle est à rapprocher des objectifs des professionnels qui souhaitent améliorer l'efficacité du dépistage et en faire bénéficier les femmes de plus de 38 ans avant de leur proposer un prélèvement invasif.

En 2009, la seule technique non invasive de diagnostic génétique prénatal était l'analyse d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Depuis 2005, aucun cas n'a été déclaré sur les cellules circulantes. L'augmentation du nombre de déterminations du rhésus fœtal semble importante et progressive, de 384 déterminations en 2005 à 5 359 en 2009 (la validité des données de l'année 2008 est de ce fait sujette à caution). Le nombre de déterminations de sexe fœtal augmente légèrement depuis 2006. Il sera intéressant de suivre son évolution en lien avec celle de la nomenclature des actes (voir plus haut).

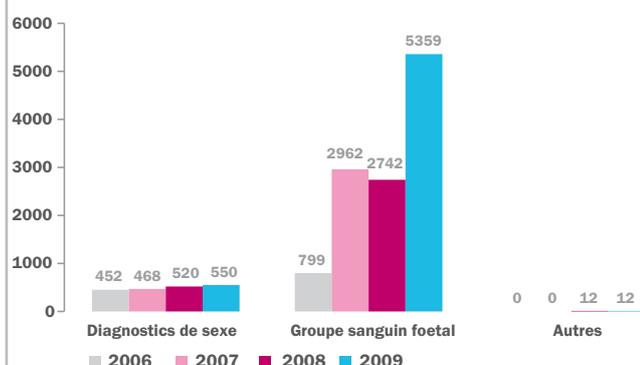
• Caryotypes fœtaux effectués et anomalies déséquilibrées diagnostiquées selon l'indication

Indication	2007		2008		2009	
	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées
Âge maternel ≥ 38 ans	30 677	848 (2,8 %)	26 611	704 (2,6 %)	21 927	607 (2,8 %)
Anomalies chromosomiques parentales	820	46 (5,6 %)	745	43 (5,8 %)	764	79 (10,3 %)
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1 841	41 (2,2 %)	1 886	28 (1,5 %)	1 555	37 (2,4 %)
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13 SA+6j	5 253	877 (16,7 %)	4 951	853 (17,2 %)	5 104	889 (17,4 %)
Autres signes d'appel échographiques	11 875	1 589 (13,4 %)	12 117	1 659 (13,7 %)	11 678	1 593 (13,6 %)
Signes d'appel biologiques : risque ≥ 1/250	38 377	645 (1,7 %)	34 513	621 (1,8 %)	31 293	595 (1,9 %)
Autre	1 860	40 (2,2 %)	1 480	37 (2,5 %)	1 661	44 (2,6 %)
Sans motif médical	1 153	9 (0,8 %)	1 273	3 (0,2 %)	647	5 (0,8 %)
Total	94 375	4 100 (4,3 %)	83 576	3 948 (4,7 %)	74 629	3 849 (5,2 %)

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.

SA : semaine d'aménorrhée

● **Évolution du nombre de diagnostics par analyse de l'ADN fœtal présent dans le sang maternel**



Biochimie fœtale

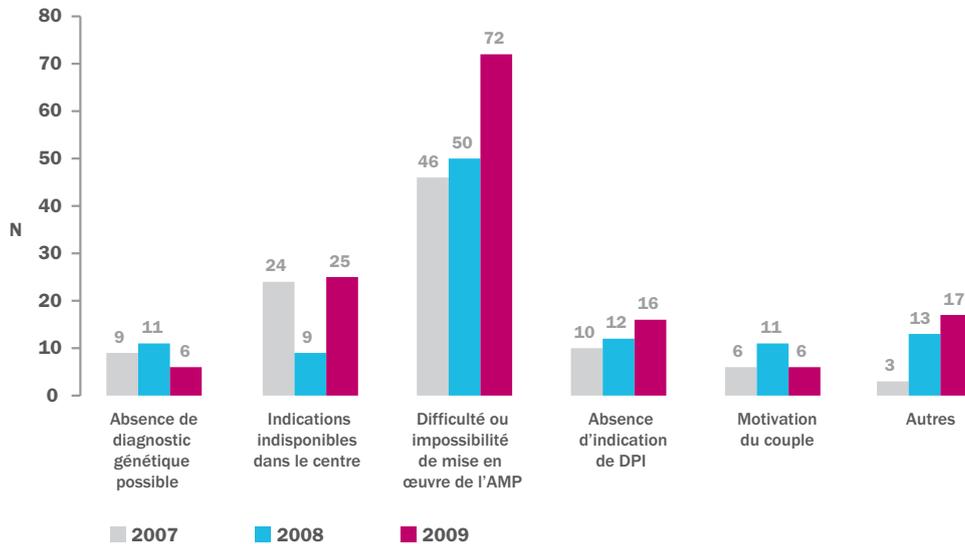
La biochimie fœtale tend à se développer également. Elle permet, à la suite d'explorations de plus en plus complexes, d'améliorer le pronostic de certaines infections à partir de marqueurs biologiques retrouvés dans les annexes fœtales. Ces explorations très sophistiquées nécessitent un investissement en matériel et personnel spécialisé important. Or de plus en plus souvent, ce sont les mêmes laboratoires qui effectuent les dosages de marqueurs sériques dans le sang maternel pour le dépistage de la trisomie 21. Le fait qu'un même agrément de biochimie prénatale permette de pratiquer la biochimie fœtale orientée vers la recherche d'une pathologie et la biochimie prénatale qui s'intéresse aux marqueurs sériques pour le calcul de risque commence donc à poser problème, car il ne permet pas de distinguer les compétences requises, qui sont différentes. Par ailleurs, il faudra tirer les conséquences du suivi du dépistage des aneuploïdies (quantité anormale de chromosomes, comme dans la trisomie 21) et envisager avec les professionnels une modification du format du rapport d'activité et du mode de suivi des grossesses pour lesquelles la biochimie fœtale a été utilisée.

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) est ainsi 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 et leurs effets ne sont pas immédiats en raison des délais de recrutement de nouveaux personnels et de leur nécessaire formation. En effet, l'activité de DPI étant très spécifique, peu de personnes (aussi bien praticiens que techniciens) sont actuellement formées en France.

L'élaboration de bonnes pratiques en matière de diagnostic préimplantatoire, dont la publication devrait intervenir en 2011, 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.

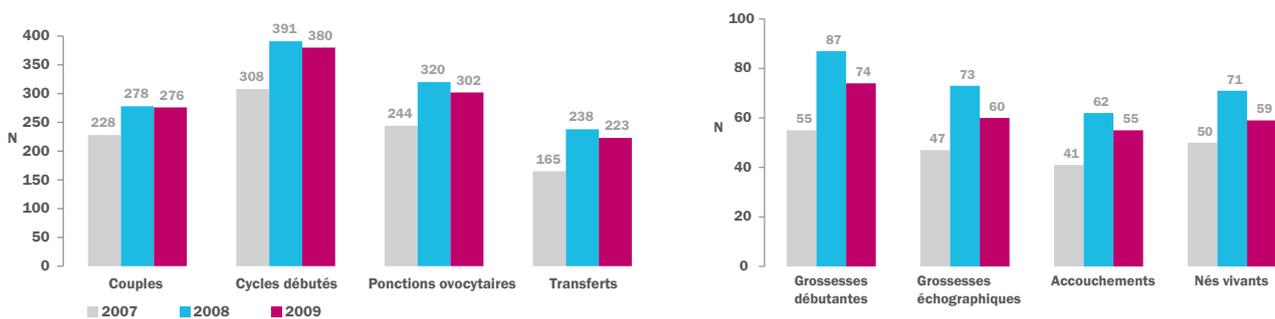
• **Évolution des motifs de refus des demandes présentées à la consultation spécialisée au cours de l'année dans le cadre d'un diagnostic biologique sur embryon *in vitro***



Le nombre de dossiers de demande de DPI examinés par les centres s'est accru de 26,8 % entre 2008 et 2009. En revanche, le nombre de couple pris en charge est resté le même entre ces deux années indiquant une saturation des centres. La mise en œuvre du DPI reste liée à la possibilité de mettre en

œuvre l'assistance médicale à la procréation (AMP). La qualité ovocytaire et une réserve ovarienne insuffisante pour la pratique d'une fécondation *in vitro* restent les facteurs limitant principaux : ils représentent un refus sur deux.

• **Tentatives d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiats en France de 2007 à 2009**



L'activité d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiats en 2009 est sensiblement la même qu'en 2008 et a conduit

à la naissance de 59 enfants en France, chiffre en retrait par rapport à l'année 2008.

GÉNÉTIQUE POSTNATALE

• Laboratoires de génétique postnatale en 2010

Nombre de laboratoires proposant une activité de cytogénétique	75
Nombre de laboratoires proposant une activité de génétique moléculaire	188
• avec une activité à autorisation limitée à certaines maladies	80
• avec une activité à autorisation non limitée	108
Nombre total de laboratoires faisant état d'une activité de génétique postnatale	236*

*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 du 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.

En 2010, l'Agence de la biomédecine a été 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) et l'élaboration du projet régional de santé dans le cadre duquel s'inscrivent les SROS a entraîné le report de cette échéance.

L'Agence de la biomédecine a apporté aux ARS, à leur demande, un soutien en termes de formation et d'évaluation (données chiffrées). À ce titre, le **premier rapport annuel d'acti-**

vité de diagnostic génétique postnatal de l'Agence de la biomédecine, portant sur l'activité 2009, a été particulièrement utile. Dans la continuité, le rapport 2010 alimentera l'état des lieux que les ARS doivent effectuer en 2011. Différents indicateurs régionaux ont été spécialement identifiés à cette fin et, le 16 décembre 2010, l'Agence a réuni l'ensemble des acteurs des ARS afin d'harmoniser les connaissances sur le sujet. Cette formation, à laquelle ont participé des représentants des directions du ministère de la Santé, a conduit la DGOS à associer étroitement l'Agence aux travaux sur les SROS de la génétique.

La prochaine étape importante pour l'Agence de la biomédecine sera la rédaction de **recommandations de bonnes pratiques en génétique**. Un groupe de travail animé par l'Agence et associant des professionnels de la cytogénétique et la génétique moléculaire a commencé à y travailler activement en 2010. L'objectif est une harmonisation des pratiques et l'amélioration de la prise en charge et de la qualité des soins en la matière.

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. Elle a également participé à l'élaboration du nouveau plan « maladies rares » piloté par la DGOS, notamment sur son axe « diagnostic ». D'ores et déjà, l'Agence a débuté, en relation avec les experts de ses groupes de travail, la réflexion sur l'élaboration de recommandations dont les objectifs sont une harmonisation et une amélioration de la qualité des pratiques.

La signature de la convention de **collaboration avec Orphanet** en 2010 a consolidé cette collaboration pour l'élaboration du rapport d'activité de diagnostic génétique postnatal de l'Agence. Créée par l'Inserm, la base de données Orphanet est une ressource documentaire sur les maladies rares où les laboratoires inscrivent les diagnostics qu'ils sont en mesure de proposer. Orphanet fournit des informations administratives mais également médicales (notamment une liste de maladies, un site de recherche). La collaboration avec l'Agence porte sur de nombreux domaines, plus particulièrement un numéro identifiant unique de chacun des laboratoires et une nomenclature commune des maladies. De plus, les laboratoires inscrits dans la base d'Orphanet bénéficient de formulaires en partie pré-remplis pour le recueil des données du rapport d'activité. L'Agence définit les informations à recueillir avec les professionnels au sein de ses groupes de travail tandis que l'Inserm apporte son savoir-faire et le support logistique de l'évaluation de l'activité des laboratoires (procédure informatisée notamment).

● Activité de cytogénétique postnatale en 2010 selon l'indication

Indications	Techniques	Nombre d'analyses	Nombre de résultats normaux	Nombre d'anomalies équilibrées	Nombre d'anomalies déséquilibrées
Retard mental, malformations, anomalies du développement	Caryotype	19 562	17 367	215	1 419
	FISH	7 718	5 988	204	1 089
Troubles de la reproduction	Caryotype	40 643	38 630	589	638
	FISH	2 582	1 770	403	365
Maladies cassantes	Caryotype	269	227	7	28
	FISH	28	24	3	1
Études familiales	Caryotype	7 783	6 523	842	165
	FISH	3 188	2 085	534	337
Autre	Caryotype	2 740	2 493	157	80
	FISH	412	188	60	141
Total	Caryotype	70 997	65 240	1 810	2 330
	FISH	13 928	10 055	1 204	1 933

Le caryotype et l'analyse FISH (*fluorescent in situ hybridization*) sont deux techniques 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. Une anomalie équilibrée respecte la quantité de matériel chromosomique et le risque peut apparaître secondairement dans la descendance.

Le caryotype est un examen de cytogénétique très pratiqué avec 70 997 réalisés sur près de 85 000 analyses en 2010. Les hybridations *in situ* (FISH) sont souvent réalisées en complément. Les chiffres sont comparables à ceux de l'année 2009, ce qui permet de valider le dispositif de recueil mis en place par l'Agence de la biomédecine.

● Activité de génétique moléculaire postnatale en 2010

Nombre de diagnostics	
disponibles	1 205
réalisés	1 024
Nombre de gènes	
disponibles	1 242
testés	1 123
Nombre d'analyses rendues	361 169

Les maladies génétiques sont très majoritairement rares voire très rares. Développer des tests diagnostiques pour ces dernières peut se révéler très complexe. Ainsi, les laboratoires se sont généralement spécialisés et 97 laboratoires français proposent le diagnostic d'une maladie qui n'est développé dans aucun autre laboratoire. De plus, 665 maladies ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire en France. Deux indications, l'hémochromatose et la thrombophilie non rare, représentent à elles seules plus de 40 % des analyses réalisées en 2010, cependant la charge de travail pour l'analyse de gènes complexes est beaucoup plus importante que pour ces deux tests.

AUTORISATIONS, AGRÉMENTS ET CONTRÔLE

L'Agence de la biomédecine délivre au nom de l'État les agréments des praticiens pour les activités :

- d'assistance médicale à la procréation (AMP) ;
- de diagnostic prénatal (DPN) et de diagnostic préimplantatoire (DPI) ;
- d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

Elle est également compétente pour délivrer 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, le directeur général 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.

Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine rend des avis aux ARS sur les demandes d'autorisation des établissements de santé et des laboratoires pratiquant les activités cliniques et biologiques d'AMP et le DPN. Pour 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.

Les demandes de déplacement d'embryons ou d'exportation et importation de gamètes ainsi que les demandes d'extension du DPI à titre expérimental (le 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.

● **Avis, agréments et autorisations en AMP et diagnostic délivrés en 2010**

Agréments de praticiens	285
AMP	135
DPN	93
DPI	2
Génétique	55
Autorisations d'activité de CPDPN et CDPI	2
Avis sur autorisations d'activité d'AMP, de DPN et de génétique	44

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

Au cours de l'année 2010, l'Agence a reçu et traité dans le délai réglementaire de deux mois 302 demandes d'**agréments de praticiens**, 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 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.

Les activités d'AMP, DPN, DPI et génétique soumises à agrément et autorisation

Le décret du 19 juin 2008, transposant en matière de don de gamètes et d'AMP la directive européenne 2004/23/CE du 31 mars 2004, a modifié la liste des activités cliniques et biologiques d'AMP qui avait été établie en 2006 (décret du 22 décembre 2006)

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]

Au total, l'Agence de la biomédecine a agréé 285 praticiens en 2010 dont 135 en AMP, 93 en DPN, 55 en génétique et 2 en DPI.

L'Agence a également délivré 2 **autorisations** d'activité de CPDPN ainsi que 44 **avis sur les autorisations d'activité** d'AMP, de DPN et de génétique aux agences régionales de santé en 2010.

— Autorisations individuelles

Les autorisations de déplacement d'embryon et les autorisations d'importation ou d'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 dossiers de demande de **déplacement d'embryon** ont été adressés à l'Agence de la biomédecine en 2010. Six autorisations ont été délivrées à des couples en 2010 (l'instruction d'un dossier déposé l'année précédente s'est terminée en 2010).

Quarante-quatre dossiers d'**importation ou d'exportation de gamètes** ont été traités et 36 autorisations délivrées. Cinq dossiers qui ne répondaient pas aux conditions posées par le législateur ont conduit à rendre des décisions de refus. Un dossier a été annulé à la demande du couple et un autre a fait l'objet d'une procédure de retrait d'autorisation. Les autres dossiers étaient toujours en cours d'instruction à fin 2010.

f) Conservation des embryons en vue d'un projet parental

g) 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

Sept dossiers de demande d'autorisation de recourir au **DPI associé au typage HLA** ont été soumis à l'Agence de la biomédecine en 2010. Chacune des demandes a donné lieu à une décision favorable. Ces 7 autorisations portent à 17 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, la loi de 2004 a introduit à titre expérimental le DPI associé au typage HLA, qui 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 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.

Inspection

L'Agence a poursuivi en 2010 le contrôle des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) au fur et à mesure de l'arrivée à échéance de leur autorisation. Ainsi, 11 CPDPN ont été visités par la mission d'inspection en vue de ce renouvellement.

Le conseil d'orientation de l'Agence a rendu le 28 mai 2010 un avis sur l'accompagnement des couples en diagnostic prénatal fondé sur le bilan de l'organisation et du fonctionnement des CPDPN effectué en 2009.

Les CPDPN doivent être le plus accessible possible, mais disposer d'un haut niveau d'expertise. Cela nécessite une mutualisation des compétences, notamment en génétique et en spécialités pédiatriques, des conventionnements, des complémentarités entre le secteur public et le secteur privé, l'utilisation de nouveaux moyens de télécommunication (visioconférence, courrier électronique sécurisé...) et, dans certains cas, l'ouverture de nouveaux sites. Ces derniers sont pris en compte dans l'élaboration des SROS « périnatalité » en 2011, notamment en Guadeloupe, dans le Nord et en Aquitaine. Il convient également de développer l'organisation des relations entre les réseaux de périnatalité et les CPDPN, notamment dans le cadre du dépistage combiné de la trisomie 21 mais également dans celui de la formation en médecine fœtale et en échographie. À cette fin, la concertation entre les ARS, la fédération des CPDPN et l'Agence de la biomédecine est nécessaire.

Un inspecteur de l'Agence de la biomédecine a accompagné 10 inspections conjointes d'activité d'AMP réalisées par des médecins et pharmaciens inspecteurs de cinq ARS : Franche Comté, Alsace, Île-de-France (4), Basse-Normandie, Rhône-Alpes (3).

L'Agence de la biomédecine a établi une synthèse des rapports d'inspection des services déconcentrés du ministère de la Santé 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 est fondée sur les 22 inspections réalisées en 2009 dans 11 régions, essentiellement dans le cadre de visites de conformité, dont deux étaient accompagnées par un inspecteur de l'Agence. Les principaux enseignements sont rapportés dans l'encadré ci-après.

Enfin, l'Agence a engagé la révision du guide d'inspection des activités d'AMP afin de prendre en compte les modifications réglementaires et organisationnelles apportées par l'ordonnance du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale et l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP. La simplification de ce guide permettra de réduire le temps nécessaire aux inspections sur place.

Synthèse des rapports de contrôle et d'inspection relatifs aux activités d'AMP transmis à l'Agence de la biomédecine en 2009

L'inspection des activités d'AMP par les services déconcentrés de l'État est encore trop rare compte tenu du nombre de structures, de la diversité des activités et des impératifs réglementaires français et communautaires. Plusieurs éléments de contexte expliquent cette situation :

- les 105 centres autorisés pour les activités clinique et biologique d'AMP ne représentent que 0,4 % des établissements de santé à inspecter et peu de risques en sécurité sanitaire compte tenu du régime spécifique des autorisations et des agréments ;
- les laboratoires et les services de gynécologie-obstétrique sont inspectés par ailleurs ;
- la rapidité des progrès scientifiques et techniques et l'évolution récente de la réglementation nécessitent une formation continue des inspecteurs ;
- l'utilisation d'une grille pour une inspection conjointe par un médecin et un pharmacien des bonnes pratiques cliniques et biologiques est très coûteuse en temps ;
- la réforme de la biologie médicale entraîne une restructuration des laboratoires, un rapprochement clinico-biologique pour la fécondation *in vitro* et une nouvelle répartition des missions des ARS et du Comité français d'accréditation (Cofrac).
- la réorganisation des services d'inspection entraînée par la création des ARS est encore en cours.

Les principaux constats :

- 1) La stimulation ovarienne, largement pratiquée hors des centres d'AMP, ne fait l'objet ni d'autorisation ni d'agrément.
- 2) L'insémination artificielle, qui ne nécessite qu'une autorisation et un agrément biologiques, est une activité d'AMP à part entière avec des indications nécessitant une concertation clinico-biologique qui est encore très insuffisante. La réforme de la biologie favorisera un regroupement des laboratoires mais également une diversification de leurs sites, ce qui devrait faciliter le regroupement des activités clinico-biologiques des centres d'AMP et donc la concertation pluridisciplinaire.
- 3) L'inspection par l'ARS doit tenir compte de la procédure d'accréditation des laboratoires par le Cofrac et privilégier l'approche globale de l'infertilité des couples. Elle porte

essentiellement sur les bonnes pratiques qui doivent diminuer non seulement les risques sanitaires mais également les pertes de chances liées à une indication inadaptée ou retardée. La concertation clinico-biologique et la filière de soins sont à évaluer de l'indication à la mise en œuvre et au suivi de la ou des méthodes successives proposées aux couples.

- 4) L'inspection devrait également se focaliser sur l'efficacité des structures par l'analyse d'indicateurs d'activité (nombre de ponctions...) et de résultats (nombre d'enfants...) en fonction des indications, de l'âge des patientes et de l'accessibilité. L'interprétation des résultats en l'absence de seuils ne peut se faire sans une activité minimale et surtout sans dialogue avec les professionnels concernés.
- 5) Le financement des activités d'AMP est peu adapté à l'activité médico-clinique tant dans ses modalités, groupes homogènes de séjours et tarification à l'activité (T2A) que dans ses montants. Il n'existe pas dans la T2A de crédits fléchés pour les activités connexes comme l'organisation des tentatives, les staffs pluridisciplinaires intervenant au cours des cycles, les réunions d'information des couples, les entretiens individuels avec des professionnels notamment pour la prise en compte des besoins psychologiques ni pour le suivi des grossesses et des enfants et la déclaration au registre des FIV.
- 6) Les activités liées à l'AMP font l'objet de dépassements d'honoraires importants en nombre et parfois en montants, entraînant un sentiment d'inégalité et de nombreuses plaintes. Ils n'ont pas, jusqu'à présent, été suffisamment étudiés et nécessitent de recueillir des informations complémentaires. La rémunération des actes en B est également contestée (modification de la cotation des actes de FIV au JO du 8/1/2009). Le financement par MIGAC d'activités d'AMP n'est prévu que pour la collecte, la conservation et la distribution des gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) dans le cadre du don. Le développement dans le secteur public d'activités particulièrement coûteuses en temps comme le don d'ovocytes, l'accueil d'embryon et l'AMP en contexte viral est actuellement freiné par les questions de financement.
- 7) Des programmes régionaux d'inspection des activités d'AMP sont nécessaires pour argumenter la révision des schémas régionaux d'organisation sanitaire et l'Agence de la biomédecine reste à la disposition des ARS pour les accompagner dans cette mission.

SÉCURITÉ ET QUALITÉ

L'Agence de la biomédecine est chargée de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques de l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) et participe aux autres vigilances qui s'articulent avec l'AMP vigilance et sont placées sous la responsabilité de l'Afssaps (biovigilance pour les produits thérapeutiques annexes, pharmacovigilance pour les médicaments, matériovigilance pour les incidents de dispositifs médicaux et de matériels).

En matière de qualité, elle propose 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 certification et leur accréditation.

METTRE EN ŒUVRE UN DISPOSITIF DE VIGILANCE EN AMP

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 décret du 19 juin 2008, qui transpose dans le droit national les directives européennes relatives à la sécurité et la qualité des tissus et des cellules en matière de don de gamètes et d'AMP, précise le rôle des différents acteurs, les modalités de déclaration et les outils du dispositif d'AMP vigilance. Le délai de 18 mois prévu pour mettre en place l'ensemble du dispositif a été respecté : en 2010, le dispositif d'AMP vigilance est opérationnel dans son intégralité et porte ses fruits.

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) a tenu sa première réunion le 7 juin 2010. Ses membres ont été nommés par arrêté ministériel le 9 février 2010 sur proposition de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine. Dès lors, l'Agence a pu organiser cette première réunion, consacrée à son installation et à la présentation du dispositif d'AMP vigilance, du bilan annuel 2009 et des programmes européens. Le rapport annuel 2009 d'AMP vigilance a été approuvé.

Le réseau de correspondants locaux d'AMP vigilance comprenait 191 correspondants à fin 2010, soit 92 % des 208 centres clinico-biologiques d'AMP et laboratoires d'insémination artificielle intraconjugale. La quasi-totalité des centres d'AMP ont donc désigné dans les temps un correspondant local d'AMP vigilance et l'Agence de la biomédecine a pu constituer un

annuaire des correspondants. Elle a organisé en octobre 2010, en partenariat avec la Fédération française d'étude de la reproduction, une réunion nationale des correspondants locaux d'AMP vigilance dans un objectif d'information, de sensibilisation et de partage d'expérience entre professionnels de la reproduction, biologistes et gynécologues obstétriciens.

L'application informatique AMP vigie qui permet aux centres d'AMP de déclarer en ligne les signalements d'AMP vigilance, au travers du portail sécurisé du système d'information de l'Agence, a été mise en service en mars 2010, de sorte que 52 % des déclarations d'AMP vigilance ont pu être saisies en ligne directement par les centres.

Les outils de communication finalisés en 2010 s'adressent spécifiquement aux professionnels. Une plaquette d'information sur le dispositif d'AMP vigilance destinée aux professionnels des établissements de santé et aux services déconcentrés du ministère a été largement diffusée. Deux guides rédigés avec le concours de correspondants locaux d'AMP vigilance (guide d'aide à la mise en place du dispositif et guide de remplissage des fiches de déclaration) ont été diffusés aux acteurs concernés. Quant aux couples qui s'engagent dans une démarche d'AMP, le guide de l'AMP qui leur est destiné intègre une information sur les événements indésirables et le dispositif d'AMP vigilance.

L'Agence de la biomédecine apporte également sa contribution à des **réunions régionales et interrégionales** de professionnels de santé et de personnels des services déconcentrés pour promouvoir le dispositif d'AMP vigilance. En 2010, elle a participé à une réunion organisée par l'ARS d'Alsace.

Dans l'objectif d'une bonne **articulation de l'AMP vigilance avec les autres systèmes de vigilance sanitaire**, l'Agence participe depuis juin 2009 aux réunions mensuelles du comité de coordination des vigilances sanitaires pilotées par l'Afssaps. Des réunions spécifiques sont également organisées en relation avec les signalements d'incidents et d'effets indésirables, ce qui a été le cas en 2010 sur des dossiers de matériovigilance (huile minérale et kit de prélèvement ovocytaire).

En 2010 :

73 centres ont effectué 350 déclarations d'AMP vigilance réparties en 99 incidents et 270 effets indésirables.

L'Agence a reçu 350 déclarations en 2010 (contre respectivement 206 et 213 en 2008 et 2009) : 73 centres d'AMP ont déclaré 369 incidents et effets indésirables², parmi lesquels la proportion d'événements graves est de l'ordre de 80 % comme les années précédentes. Au total, 67 % des centres d'AMP clinico-biologiques (71 sur 107) et 2 % des laboratoires d'insémination artificielle intraconjugale (2 sur 101) ont déclaré au moins un événement indésirable.

La forte augmentation du nombre de déclarations en 2010 s'explique par la montée en puissance du dispositif mais aussi

² Une même déclaration peut contenir plusieurs incidents ou effets indésirables.

par 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 2010, parmi les événements indésirables les plus marquants, on retient les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, les complications thromboemboliques 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 seront mis à la disposition des professionnels courant 2011.

Les thromboses artérielles et veineuses après AMP sont des effets indésirables très rares mais particulièrement graves. Afin de rédiger des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses en AMP, un groupe de pilotage a été mis en place. 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, l'Agence de la biomédecine pilote un groupe de travail spécifiquement dédié à l'AMP vigilance au sein du nouveau **projet européen Soho V&S** (décrit page 97), dans le prolongement du projet Eustite.

DÉVELOPPER LE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

Les formations au management de la qualité en AMP, initiées en 2006, se poursuivent. Elles visent à permettre aux participants de mettre en place un système de management de la qualité en AMP et de réaliser l'auto-évaluation du système.

Le développement d'outils d'**évaluation des pratiques professionnelles** pour les professionnels de l'AMP concernés par les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (voir plus haut) engagé par l'Agence contribuera à l'amélioration de la qualité des pratiques en AMP.

Une formation pour préparer l'accréditation des laboratoires de génétique. La qualité de l'offre de soins est aussi une des priorités de l'Agence de la biomédecine en matière de génétique. Il est donc essentiel que les tests de génétique soient entourés d'un système de management de la qualité de haut niveau. La démarche de qualité, qui comprend entre autres une accréditation, sera obligatoire pour tous les laboratoires de génétique en 2013. Dans l'objectif d'aider ces laboratoires dans ce processus long et complexe, l'Agence s'est associée à Eurogentest, organisme reconnu par l'Union européenne, pour organiser des formations à la qualité spécifiquement dédiées aux laboratoires de génétique. Les personnels des laboratoires de génétique ont confirmé en 2010 leur intérêt pour cette formation initiée en 2009.

ÉVALUATION

Pour être en mesure d'évaluer les activités et les résultats des techniques, ce qui constitue un prérequis de l'amélioration des pratiques et de la prise en charge des patients, l'Agence de la biomédecine construit des dispositifs de recueil et d'analyse des données. 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 rapports d'activité que produit l'Agence, qui 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. En 2010, le retour des centres et laboratoires est quasi exhaustif mais varie suivant les activités.

Un assistant de recherche clinique recruté en 2010 dans le cadre de la montée en charge du registre des fécondations *in vitro* (voir page 66) a visité 14 centres d'AMP durant l'année, pour les accompagner dans le recueil et la transmission des données. Ces déplacements, qui se poursuivront régulièrement à l'avenir, 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 a également mis en place des procédures de chargement automatisé des données dans 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) et effectue un retour aux centres sur la qualité des données transmises. En 2010, 60 % des centres d'AMP ont envoyé leurs données à l'Agence. Parmi eux, 38 % ont utilisé le modèle des nouvelles fiches de recueil des données (trois fiches : cycles ; congélation-décongélation d'embryons ; grossesses) validées par les différentes instances de l'Agence et mises en circulation le 1^{er} janvier 2010.

LES RAPPORTS PUBLIÉS

L'Agence de la biomédecine publie des rapports d'activité à destination des centres, des laboratoires et des établissements, mais également des tutelles. Ils constituent un outil d'aide aux choix organisationnels et à la planification. Tous ces rapports produits par l'Agence de la biomédecine sont disponibles sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine.

Le **rapport annuel national** présente le bilan des activités d'AMP, de diagnostic sur l'embryon et le fœtus et, pour la première fois en 2010, de génétique postnatale.

Les **fiches régionales** concernant les activités d'AMP, des CPDPN et de génétique complètent le rapport annuel national. Elles apportent un éclairage sur la répartition régionale des activités et permettent d'identifier d'éventuelles disparités. La mise en relation du volume d'activité avec les données démographiques régionales permet d'analyser l'adéquation entre l'offre et la demande « potentielle » de soins. Ces données régionales mettent à la disposition des ARS des indicateurs spécifiques de suivi utiles à développement des volets « périnatalité » (pour l'AMP et le DPN) et « génétique » des schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS). Ce travail est produit sous la forme d'une synthèse nationale chaque année et de fiches régionales tous les deux ans. La synthèse nationale 2008³ a été mise à disposition au début de l'année 2011 sur le site Internet de l'Agence. L'analyse régionale, initialement prévue en 2011, a été avancée en 2010 en raison de l'élaboration des nouveaux SROS pour l'AMP, le DPN et la génétique.

LES ÉTUDES

Suite à la mise en place en janvier 2010 du calcul de risque combiné pour la trisomie 21 au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, l'arrêté du 23 juin 2009 a confié aux réseaux de santé en périnatalité la mission d'évaluer la qualité des mesures des échographies du 1^{er} trimestre et la qualité du dépistage de la trisomie 21. Dans ce cadre, l'Agence de la biomédecine, en collaboration avec un groupe de travail, a recueilli les mesures faites par les biologistes et les échographistes au cours du 1^{er} semestre 2010. Elle a effectué une première étude permettant d'identifier les échographistes dont les mesures diffèrent d'une référence et envoyé en février 2011 les rapports aux réseaux de périnatalité. Une seconde étude similaire, portant cette fois sur l'ensemble de l'année 2010, devrait être réalisée d'ici l'été 2011.

L'Agence a également présenté un poster sur l'activité de DPI en France et les particularités françaises au 10^e congrès international du DPI.

FINANCEMENT DES ACTIVITÉS

L'Agence a pérennisé en 2010 **l'information des professionnels sur les modalités de financement** des activités de soins qu'elle encadre. La complexité croissante des mécanismes de financement ainsi que la nouvelle version (V11) de la T2A qui modifie la classification des groupes homogènes de malades l'avaient incitée à éditer une brochure d'information à destination

3. Le recueil des données d'activité au 31 décembre de chaque année concerne l'année antérieure afin de pouvoir établir le lien avec les naissances.

des professionnels hospitaliers, diffusée à l'occasion de la campagne tarifaire 2009. Un addendum intégrant les données tarifaires de la nouvelle campagne a été mis en ligne en 2010 sur son site Internet.

CENTRES D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

L'Agence avait engagé en juillet 2007, en collaboration avec les professionnels, une réflexion sur le financement des activités d'assistance médicale à la procréation (AMP). L'étude réalisée auprès de l'ensemble des centres a montré que les modalités de financement ne répondaient pas bien aux spécificités de cette discipline. En effet, il n'existe pas, dans la tarification à l'activité, de crédits fléchés pour financer les activités transversales, comme l'organisation des tentatives, les réunions d'information des couples, les entretiens individuels avec des professionnels et les staffs pluridisciplinaires intervenant au cours des cycles. Ces missions, indispensables à la prise en charge, sont donc de plus en plus difficiles à assurer dans un contexte où l'efficacité est au cœur des préoccupations de gestion des établissements de santé. Or le financement de l'AMP est un enjeu important dans les années à venir en raison du taux de natalité élevé et des nouveaux espoirs que les avancées de la recherche donnent aux couples infertiles ou porteurs de pathologies graves. L'Agence a donc poursuivi cette réflexion en lançant en 2010 une étude de terrain sur l'organisation et l'efficacité des centres. Un appel d'offres a permis de sélectionner le prestataire qui a visité les 12 centres intégrés à l'étude et produit une analyse sur les organisations en place et les leviers d'action pour améliorer les processus de prise en charge. L'Agence étudie ces données et produira le rapport final dans le courant de l'année 2011.

DON D'OVOCYTES

Dans le cadre de sa mission sur le don d'ovocytes en France, l'IGAS a sollicité de la part de l'Agence des éléments de coûts sur les moyens humains nécessaires à la prise en charge des donneuses d'ovocytes et des couples bénéficiant d'un don.

L'Agence a donc mené en collaboration avec les professionnels de terrain une expertise pour décrire l'enchaînement des étapes et estimer leur durée, depuis l'accueil des donneuses jusqu'au transfert embryonnaire. Afin de fournir une mesure précise et complète des moyens utiles, il a été tenu compte du nombre de professionnels impliqués à chaque étape (par exemple lors d'une réunion pluridisciplinaire), du taux d'abandon des couples ou des donneuses en cours du cycle et du caractère facultatif de certaines étapes du parcours.

La durée totale de prise en charge de 30 donneuses et 60 couples est estimée à 1 413 heures en moyenne pour un centre d'AMP. Cette durée, qui rend compte du temps effectif de travail et non des temps de pause ou de présence, ne peut être assimilée à une mesure d'équivalents temps plein. Elle constitue néanmoins un bon indicateur des moyens humains nécessaires à cette activité qui suppose de prendre en charge la donneuse en plus du couple receveur, de les apparier et d'effectuer une enquête génétique pour les deux parties. Les consultations sont aussi plus longues pour les couples bénéficiant d'un don. Ces spécificités expliquent pour partie les difficultés des équipes à s'impliquer dans cette activité qui requiert 2,3 fois plus de temps de travail qu'en intraconjugal. Les moyens supplémentaires actuels sont peu efficaces. Une enveloppe « mission d'intérêt général » (MIG) est dédiée au don de gamètes, mais les montants ne correspondent pas à l'activité effective et les crédits fléchés ne sont pas utilisés à bon escient.

Pour l'Agence, le développement du don d'ovocytes passe aussi par la reconnaissance des missions consubstantielles à cette activité. Le rapport de l'IGAS paru en février 2011 met en lumière les limites de cette activité du point de vue de la recherche de nouvelles donneuses mais également des moyens humains nécessaires pour garantir une prise en charge de qualité.

Des mesures d'amélioration du financement seront proposées aux tutelles en 2011 en insistant sur la neutralité financière pour les donneuses.

CENTRES DE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Par arrêté du 24 février 2010, le ministère de la Santé a créé un financement spécifique à l'activité de diagnostic préimplantaire (DPI) au moyen d'une enveloppe « mission d'intérêt général » (MIG) dédiée. Cette évolution des moyens des centres de DPI fait suite aux travaux de l'Agence de la biomédecine qui a réalisé en 2008 une étude sur leurs difficultés de fonctionnement puis, dans un second temps, estimé les moyens humains optimums à consacrer au DPI pour permettre un doublement de l'activité et un recul significatif des délais d'attente. En effet, les délais de prise en charge des couples demandeurs étaient en moyenne de 18 mois et seulement 300 diagnostics étaient réalisés annuellement alors que la demande était estimée à plus de 600.

Cette nouvelle MIG « Centres de DPI » est destinée à financer l'activité actuelle des centres dont les financements antérieurs étaient insuffisants ainsi que le doublement de l'activité par le déploiement de moyens humains et matériels. Les crédits sont alloués sur une base contractuelle aux centres qui doivent s'engager sur un objectif à terme de 250 tentatives par an, sur une diminution des délais d'attente des couples et sur la création de nouveaux postes administratifs, médicaux, d'ingénieurs, de techniciens et enfin de cliniciens et biologistes agréés. Ils doivent être affectés à la pratique propre du DPI, de la préparation jusqu'à la réimplantation, excluant les activités faisant

l'objet de modes de financement propres, à savoir la prise en charge du couple, les avis donnés par les CPDPN et la part des activités de laboratoire hors nomenclature.

LABORATOIRES DE GÉNÉTIQUE

L'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) a sollicité l'Agence fin 2010 sur la problématique du financement des laboratoires de génétique. Traitant des maladies rares et donc spécialisés dans quelques maladies, ces laboratoires répondent à des demandes ponctuelles émanant de tout le territoire. Ces examens ne peuvent être classifiés dans une grille d'actes standards, tant leur coût est variable, ni être facturés. Les montants en jeu sont souvent trop élevés pour être pris en charge par les établissements de soins et encore moins par les patients. L'Agence, le ministère et l'ANPGM ont engagé des travaux pour proposer un outil de financement adapté, basé sur un système forfaitaire à 8 niveaux tenant compte de l'hétérogénéité des protocoles d'examens génétiques.

SOUTIEN ET PROMOTION DE LA RECHERCHE

Dès 2006, année qui a suivi sa création, l'Agence a mis en place un appel d'offres destiné à financer des projets de recherche dans les domaines de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et du diagnostic génétique. Le budget annuel de 400 000 € et la méthodologie d'évaluation sont identiques à ceux de l'appel d'offres « recherche et greffe » (page 58).

• Historique quantitatif des appels d'offres « AMP, diagnostic prénatal et diagnostic génétique »

	Financement	Projets soumis	Projets retenus
2006	400 k€	21	17
2007	400 k€	28	15
2008	400 k€	37	16
2009	400 k€	38	16
2010	400 k€	36	16
Total	2 M€	161	80

En 2010, sur suggestion du conseil d'orientation, un nouveau thème relatif à la qualité des gamètes a été ajouté aux 4 thèmes de l'année précédente (qui sont restés inchangés) :

- 1) sciences humaines, économiques et sociales : études dans le domaine de la santé publique et/ou de l'éthique ;
- 2) sécurité et qualité des pratiques, notamment dans les technologies innovantes ;
- 3) impact des diverses méthodes en matière de santé ;
- 4) amélioration des techniques et méthodes ;
- 5) qualité des gamètes.

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 chargée de délivrer les autorisations de recherche sur ces sujets.

Trente-six projets ont été reçus et 16 retenus en 2010. Ces chiffres sont stables par rapport à 2008 et 2009. Les financements s'échelonnent de 14 500 à 38 500 €. Cinquante-six experts ont été sollicités pour évaluer les projets soumis.

● **Appel d'offres « assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal et diagnostic génétique » en 2010 : 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	6	2
2) Sécurité et qualité des pratiques, notamment dans les technologies innovantes en AMP	3	2
3) Impact des diverses méthodes en matière de santé	2	0
4) Amélioration des techniques et méthodes	20	9
5) Qualité des gamètes	5	3
Total	36	16

Le nouveau thème (qualité des gamètes) a suscité des projets de très bonne qualité : 3 projets ont été financés sur les 5 qui ont été soumis.

Les résumés des projets financés depuis 2006 sont disponibles sur le site de l'Agence (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 de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) et d'importation ou exportation de tissus ou cellules souches embryonnaires ou fœtaux humains à des fins de recherche. Elle assure également le suivi, l'évaluation et le contrôle de ces recherches.

La loi du 6 août 2004 a maintenu le principe de l'interdiction de la recherche sur l'embryon, mais l'a assorti de la possibilité d'autoriser des recherches, à titre dérogatoire, pour une durée maximale de cinq ans à compter de la publication de son décret d'application et sous conditions. Les cinq années de ce moratoire sont arrivées à échéance le 6 février 2011.

Pour être autorisés, les projets soumis par les équipes de recherche doivent répondre à plusieurs conditions :

- les recherches sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs, notamment les recherches poursuivant une visée thérapeutique pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables, ainsi que le traitement des affections de l'embryon ou du fœtus ;
- elles ne peuvent être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques ;
- 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 à l'origine de la conception des embryons est recueilli à deux reprises, à trois mois d'écart ; le couple est dûment informé des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou de leur destruction) 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).

Les protocoles de recherche sont autorisés en fonction de leur pertinence scientifique, de leurs conditions de mise en œuvre au regard des principes éthiques et de leur intérêt pour la santé publique.

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, l'Agence peut la suspendre ou la retirer.

Comme l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, l'Agence de la biomédecine est tenue d'établir, au terme des cinq années du moratoire, un rapport évaluant les résultats respectifs des recherches sur les CSEh et les cellules souches adultes. Elle a intégré ce **bilan de 5 années d'autorisations de recherches** sur les cellules souches embryonnaires et les embryons humains dans son rapport d'activité de l'année 2009.

Dans le cadre de sa mission de veille dans ses domaines de compétence, l'Agence a également finalisé en avril 2010 un **rapport d'information du Parlement et du Gouvernement** qui fait notamment le point sur l'état des lieux des recherches sur les cellules souches, en particulier les cellules souches embryonnaires humaines, et les perspectives thérapeutiques qui en découlent.

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. Elle 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).

LES AUTORISATIONS

Le moratoire de cinq ans fixé par la loi du 6 août 2004 et au cours duquel l'Agence de la biomédecine peut, par dérogation,

autoriser des équipes à réaliser des protocoles de recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines a pris fin le 6 février 2011. La nouvelle loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a maintenu la possibilité pour les équipes de recherche françaises de réaliser, dans le cadre de protocoles autorisés et par dérogation, de telles recherches.

Au 6 février 2011, l'Agence avait rendu 144 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.

Entre septembre 2004 et le 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 autorisations de renouvellement (19 de protocoles de recherche et 11 de conservation) ont été délivrées pour permettre aux équipes de terminer leurs recherches, ainsi que 2 autorisations de prorogation pour les recherches dont le démarrage avait été différé par rapport à la date d'autorisation.

En 2010 et jusqu'au 6 février 2011, 11 autorisations de protocoles de recherche (dont 1 sur l'embryon), 6 autorisations d'importation et 3 autorisations de conservation ont été délivrées. Deux décisions de refus d'autorisation ont par ailleurs été rendues en 2010. Enfin, un protocole a été prorogé.

Au total, 40 équipes sont autorisées à travailler sur des cellules souches embryonnaires humaines et sur des embryons dans le cadre de protocoles de recherche autorisés.

• Dénombrement des décisions rendues au 6 février 2011

	Décisions / arrêtés	Autorisations	Refus	Retraits	Protocoles de recherche	Conservation	Importation
du 1 ^{er} sept. 2004 au 6 fév. 2006 ⁽¹⁾	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 ⁽³⁾	2 autorisations + 2 modifications substantielles + 1 prorogation	1	1
2010	46	44	2	-	9 autorisations + 15 renouvellements + 1 prorogation	3 + 10 renvts	6
au 6 février 2011 ⁽²⁾	7	7	0	4 ⁽⁴⁾	2 autorisations (dont 1 sur l'embryon) + 4 renouvellements	1 renvft	0
Total	188 dont 144 Agence	173 dont 133 Agence	9	6	60 protocoles (dont 12 sur l'embryon) + 11 modifications substantielles + 19 renouvellements + 2 prorogations	24 autorisations +11 renvts	46 autorisations

(1) dispositif transitoire reposant sur un comité *ad hoc* (compétence des ministres chargés de la santé et de la recherche)

(2) fin du moratoire autorisant, à titre dérogatoire, les recherches sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains

(3) retraits de quatre autorisations de protocoles de recherche et deux autorisations de conservation associées à deux d'entre eux (société Abcys, 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)

L'INSPECTION

Les inspections sur place permettent, conformément à l'article R2151-2 du CSP :

- de faire le point sur les résultats scientifiques et les éventuelles difficultés rencontrées ;
- d'apprécier la conformité du projet aux autorisations délivrées (recherche, conservation, importation) ;
- de faire le point sur les conditions matérielles et techniques du projet (personnel, locaux, équipement et matériels, procédés et techniques...);
- d'apprécier les moyens et dispositifs garantissant la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons et des cellules embryonnaires.

L'inspection 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'adjoint les compétences d'une scientifique expérimentée dans le domaine de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines.

En 2010, 15 visites d'inspection de projets de recherche ou de conservation d'embryons humains ou de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) ont été réalisées par l'Agence ainsi que 38 expertises techniques de dossiers – conditions matérielles et techniques – pour le renouvellement (15) ou l'autorisation (10) des projets de recherche ou de conservation (3) d'embryons ou de CSEh.

À l'issue du moratoire de 5 ans prévu par la loi de la bioéthique, **un bilan des autorisations de projets de recherche** sur les embryons et les CSEh a été réalisé par un contrôle sur pièces et sur place.

Il n'a été constaté ni absence de conformité aux autorisations ni dérive éthique des projets de recherche, tous menés par des équipes de haut niveau scientifique au sein d'institutions reconnues.

Les données des registres, des inspections et des rapports annuels d'activité ont été régulièrement soumises au collège d'experts et au conseil d'orientation à qui sont posées les questions soulevées par la pratique : cession des lignées de CSEh dérivées en France et cession des progéniteurs et cellules différenciées à partir des CSEh à d'autres équipes de recherche françaises ou étrangères, spécificités des autorisations demandées par des sociétés de biotechnologie industrielles ou de service nécessaires à un projet autorisé ou sa valorisation (qualification notamment infectieuse, amplification en conditions GMP...) mais sans programme propre de recherche.

Les rapports annuels d'activité de chaque projet sont systématiquement soumis pour évaluation à un expert qui la communique au comité d'experts. Le cas échéant une inspection ou un complément d'information sont demandés.

LE BILAN DES RECHERCHES EN 2010

L'année 2010 a vu une forte recrudescence de l'activité de délivrance d'autorisations par l'Agence de la biomédecine en matière de recherche sur les cellules souches embryonnaires (CSEh) et l'embryon humains (46 décisions, contre 13 l'année précédente). Cette augmentation est due pour une bonne part à un nombre important de demandes de renouvellement d'autorisations arrivant à expiration (le terme « renouvellement » définit un projet qui poursuit la thématique autorisée initialement par la même approche expérimentale ou des approches complémentaires), mais on enregistre également une augmentation des premières demandes d'autorisation (9, contre 2 en 2009).

ANALYSE DES RENOUVELLEMENTS

Quinze protocoles de recherche ont fait l'objet en 2010 d'une demande de renouvellement qui a été accordée. Les autres protocoles arrivant à expiration sans avoir fait l'objet de demande de renouvellement, soit sont terminés (suivant la procédure, trois rapports finaux ont été reçus), soit ont fait l'objet d'un retrait.

Le nombre des renouvellements traités en 2010 confirme bien que pour un laboratoire, la décision initiale de s'engager dans une recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines s'inscrit sur le long terme. Le temps nécessaire au démarrage de ces projets est d'ailleurs attesté par le délai des publications dont la majorité paraissent seulement depuis 2009. L'analyse, par le collège d'experts scientifiques, puis par le conseil d'orientation, de ces 15 dossiers a permis de faire un état des lieux détaillé de la progression des recherches. Un seul protocole concerne la recherche sur la biologie de l'embryon (profil d'inactivation du chromosome X), deux analysent les mécanismes fondamentaux des propriétés des CSEh (auto-renouvellement et indifférenciation) et les 12 autres travaillent sur les protocoles de différenciation en divers précurseurs tissulaires.

Si ces projets étudiant la différenciation des CSEh sont actuellement au stade du laboratoire, beaucoup ont clairement une finalité thérapeutique. Quatre d'entre eux pourraient aboutir, dans les années à venir, à un essai clinique. C'est d'autant plus réaliste que trois essais cliniques de phase I viennent de démarrer aux États-Unis avec des précurseurs dérivés de CSEh (voir plus loin). Il est probable que des essais cliniques utilisant des cardiomyocytes et des hépatocytes seront initiés dans moins de 5 ans. C'est dans ce cadre que s'inscrivent les protocoles de recherche d'équipes françaises visant à la production de cardiomyocytes (cellules du muscle cardiaque), d'hépatocytes (foie), de globules rouges et de peau. Ces protocoles affichent des fina-

Dénombrement et traçabilité des embryons humains et des lignées de cellules souches embryonnaires humaines utilisées en recherche en France

S'appuyant sur le registre national des embryons humains et cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) détenus par les établissements et organismes à des fins de recherche qu'elle tient à jour, l'Agence de la biomédecine a **dénombré les embryons utilisés et les lignées de CSEh conservées à des fins de recherche au 31 décembre 2009**. Ces informations sont complétées par les rapports annuels d'activité des protocoles de recherche et de conservation autorisés et par les rapports d'inspection de ces activités.

Les rapports annuels des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) recueillis par l'Agence établissent à 165 591 le nombre d'embryons sains conservés en France dans ces centres fin 2009, dont 109 430 en cours de projet parental et 13 804 (8,3 %) disponibles pour la recherche.

Les rapports annuels des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) recueillis par l'Agence établissent à 165 591 le nombre d'embryons sains conservés en France dans ces centres fin 2009, dont 109 430 en cours de projet parental et 13 804 (8,3 %) disponibles pour la recherche.

1 087 embryons ont reçu un code « recherche » attribué par l'Agence de la biomédecine entre 2004 et le 15 juin 2010 et ont été utilisés par les projets de recherche autorisés: 20 % pour des projets de recherche visant à mieux connaître le développement embryonnaire (243 embryons utilisés) et 80 % pour des projets visant à dériver de nouvelles lignées de CSEh (844 embryons utilisés).

29 lignées de CSEh ont été dérivées en France dont 24 sont enregistrées à l'Agence de la biomédecine et 5 sont en cours de déclaration ou de vérification de leur caractère de cellules souches. 844 embryons ont été utilisés par ces projets de recherche, sains sans projet parental et une seule lignée a été dérivée par utilisation d'embryons cryoconservés.

Les autres lignées ont été dérivées d'embryons frais non transférables (en AMP) recueillis dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, le plus souvent porteurs de mutations génétiques.

43 lignées importées par les équipes de recherche sont également conservées.

La traçabilité des embryons sains congelés et des embryons non transférables, non congelables ou porteurs d'une affection génétique donnés à la recherche ainsi que celle des lignées de CSEh dérivées en France ou importées de l'étranger a été contrôlée.

La traçabilité des embryons frais ou décongelés est assurée par le laboratoire d'AMP jusqu'à leur remise anonyme aux chercheurs.

L'embryon est remis sous forme de culture cellulaire ou lysé dans un tube avec extraction des acides nucléiques et/ou des protéines ou fixé sur une lame. Il est accompagné d'un modèle du consentement qui a été utilisé et d'une attestation que ce consentement a bien été donné pour l'embryon remis si celui-ci avait été conservé après confirmation du consentement.

Le responsable de l'équipe de recherche indique dans son rapport annuel d'activité le nombre d'embryons qu'il a effectivement reçus, les codes qui leur ont été affectés par l'Agence de la biomédecine et leur devenir. Ces données sont retrouvées sur le registre tenu pour les embryons ou pour chaque lignée cellulaire par le projet de recherche et sur les cahiers de manipulation de chaque personne autorisée à manipuler les embryons ou les CSEh. Les mêmes documents sont tenus (et contrôlés par l'Agence de la biomédecine) pour chaque lignée importée ou reçue ainsi que pour leur conservation.

Les équipes françaises ont dérivé de nouvelles lignées de CSEh qui ont vocation à être utilisées dans des projets français ou internationaux. L'enregistrement de ces nouvelles lignées par l'Agence de la biomédecine doit reposer sur la vérification des critères éthiques sur attestation des centres d'AMP ayant fourni l'embryon (projet autorisé et consentement valide) et des critères techniques définis par le comité d'experts en accord avec les critères internationaux.

Les relations entre biologistes en charge de l'AMP qui fournissent les embryons et les chercheurs font l'objet d'une attention toute particulière pour éviter toute tension éthique, notamment lorsque les premiers sont directement concernés par la recherche.

Une réflexion a été également engagée sur les modalités de recueil du consentement libre et éclairé des couples donateurs d'embryons pour la recherche (voir le développement sur ce travail page 93)

lités d'utilisation des préparations cellulaires chez l'homme, dans un avenir plus ou moins proche (le protocole d'obtention de cardiomyocytes, en particulier, devrait conduire à une demande d'essai clinique en 2011). Ces quatre équipes sont tout à fait compétitives sur le plan international, comme en témoignent les articles qui ont été publiés dans des revues scientifiques internationales d'excellent niveau (*Journal of Clinical Investigation*, *Nature Biotechnology*, *Hepatology*, *Stem Cells*, *Lancet*, etc.). Trois d'entre elles participent à des projets européens aux côtés de laboratoires étrangers eux-mêmes très expérimentés. L'évolution de ces protocoles est intéressante à noter: si les premiers stades

du projet cherchaient à résoudre une question très fondamentale, ces équipes ont évolué vers la mise en œuvre de conditions de production de grade clinique des cellules produites (conditions nécessaires à leur utilisation chez l'homme), leur analyse dans des modèles précliniques (animaux) et de contrôles qualité appropriés. Cette évolution vers un protocole clinique ne peut se concevoir sans l'aide d'équipes de support – parfois sous statut privé – dont la mission est de prendre en charge certains aspects purement techniques de production de grade clinique ou de contrôle qualité qui mèneront finalement à l'utilisation des préparations de cellules chez l'homme. Une des évolutions

qui se dessine donc est l'amplification de la dimension collaborative au cours de la réalisation d'un protocole de recherche. Certains des collaborateurs ne contribueront que par des tâches de support et ne pourront donc à proprement parler justifier d'un projet de recherche individualisé. Par souci de cohérence scientifique, l'Agence devra tenir compte dans son analyse de l'ensemble du protocole.

Par ailleurs, plusieurs protocoles utilisent les cellules dérivées de CSEh non plus comme cellules à visée réparatrice, qu'on espère utiliser directement chez le patient, mais comme modèles de maladies humaines. L'objectif à long terme est à la fois la compréhension des défauts moléculaires délétères et le criblage de collections de petites molécules chimiques à la recherche de composés-médicaments capables de restaurer une fonction normale aux cellules déficientes. Dans ce cas, les lignées de CSEh utilisées proviennent souvent d'embryons issus de diagnostics préimplantatoires (DPI) porteurs d'une mutation délétère chez l'humain. Parmi les protocoles renouvelés, c'est la démarche en particulier de deux équipes appartenant à un grand laboratoire francilien : une qui modélise la maladie de Huntington et l'autre qui caractérise les défauts moléculaires de la maladie de Steinert. Ces deux équipes ont publié leurs résultats fondamentaux dans des journaux prestigieux (*Proc Natl Acad Sci USA*, 2009 ; *Cell Stem Cell*, 2011). Comme précédemment, les deux protocoles ont permis au cours des 5 premières années de comprendre certains des mécanismes moléculaires défectueux et de définir des marqueurs qui guideront le criblage.

De même, il s'agit de parties très techniques ne pouvant imposer le cadre d'une collaboration avec des plateformes équipées et, éventuellement, des sociétés maîtrisant ces aspects dans des contextes plus classiques.

Huit autres équipes développent des protocoles visant à définir les conditions permettant d'obtenir une différenciation efficace et reproductible à partir de CSEh, mais sans application thérapeutique immédiate (l'essai clinique est encore trop lointain pour former une composante du projet). Le défi est ici de comprendre les étapes du développement embryonnaire normal lors de la morphogenèse de ces tissus pour les dupliquer *in vitro* et obtenir des cellules différenciées de type adulte qui fonctionnent comme telles. C'est l'objectif poursuivi par trois équipes dans le domaine de l'hématopoïèse (formation des cellules sanguines). Des progrès substantiels ont été obtenus au cours des 5 premières années (publications dans *Blood* 2009 et 2010 pour une des équipes). D'autres équipes dont l'autorisation a été renouvelée visent l'établissement de précurseurs fonctionnels de l'épithélium respiratoire, d'une différenciation neurectodermique (*Stem Cells* 2008), et de conditions de différenciation des CSEh en précurseurs neuronaux dopaminergiques (*Proc Natl Acad Sci USA*, 2009). Une autre équipe travaille également sur la différenciation hépatocytaire (obtention de cellules constituant le foie, voir plus haut) : son objectif est alors d'analyser la fonction détoxifiante de ces cellules. Là encore, les publications de ces équipes au cours des 5 dernières années sont de niveau international et attestent de la progression des travaux.

● **Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés au 6 février 2011**
(classés par ordre alphabétique de titulaire de l'autorisation)

Équipes de recherches	Date des autorisations	Titre du protocole de recherche	Date du contrôle
Daniel ABERDAM INSERM UMR 898 - Nice	11/07/2005 17/09/2010	Utilisation des CSEh pour la production de lignées épidermiques et limbiques à potentiel thérapeutique des pathologies cutanées de la cornée Autorisation d'importation le 11 juillet 2005 (JO 23/07) Autorisation de conservation le 20 septembre 2006 (JO 16/11) Renouvellement des autorisations de recherche et de conservation le 17 septembre 2010	24/04/2007 9/10/2009
Abdel AOUACHERIA Jean-François GUERIN CNRS UMR 5086 - IBCP Lyon CHU Lyon - Bron	22/12/2008	Étude de la protéine de survie BCL2L10, un membre divergent de la famille BCL2, lors du développement embryonnaire précoce chez l'humain (embryon) Rapport final remis le 4 mars 2010	
Anne-Lise BENNACEUR Gérard TACHDJIAN INSERM UMR 935 Hôpital Paul Brousse - Villejuif	20/09/2006	Établissement de modèles d'études physiopathologiques des hémopathies malignes liées à des déséquilibres et instabilités génétiques constitutionnelles (embryon) Autorisation d'importation le 20 septembre 2006 (JO 16/11)	26/05/2008 18/06/2008 19/04/2010
	20/06/2008	Dérivation et caractérisation de lignées de CSEh porteuses de mutation à l'origine de maladies monogéniques à visée de recherche (embryon)	
Anne-Lise BENNACEUR Nelly FRYDMANN Jean-Yves PICARD INSERM UMR 935 Hôpital Paul Brousse - Villejuif INSERM UMR 782 Hôpital Antoine Bécélère - Clamart	28/01/2008	Différenciation des cellules germinales - Mise en place de l'information épigénétique (embryon-CSEh) Fin de la recherche	
Anne-Lise BENNACEUR Ali TURHAN INSERM UMR 935 Hôpital Paul Brousse - Villejuif	19/06/2006	1. Identification de CSH et de progéniteurs lymphoïdes à partir de la différenciation des CSEh 2. Caractérisation de la différenciation endothéliale à partir des CSEh Autorisations d'importation et de conservation le 19 juin 2006 (JO 4/08) Autorisation d'importation le 11 juillet 2007 (JO 29/08) Modification de l'autorisation le 11 juillet 2007 (JO 29/08) : reprise de la direction des recherches par A.-L. BENNACEUR	26/05/2008 16/04/2010 20/09/2010
	09/02/2007	Caractérisation du potentiel hémangioblastique / hématopoïétique des CSEh à visée thérapeutique et établissement de modèle d'études de CS leucémiques Autorisation d'importation le 9 février 2007 (JO 22/03) et le 17 décembre 2010 (JO 16/02)	
	21/01/2011	Renouvellement des autorisations délivrées le 19 juin 2006 et le 9 février 2007 (regroupement des deux protocoles de recherche) le 21 janvier 2011 Renouvellement de l'autorisation de conservation le 21 janvier 2011	
Jean-Paul BONNEFONT INSERM UMR 781 Hôpital Necker - Paris	20/09/2006	Étude de l'impact des mutations de l'ADNmt sur la ségrégation de l'ADNmt et sur l'expression des gènes mitochondriaux chez les embryons humains atteints de mitochondriopathies (embryon)	26/05/2010
Cristelle CORAUX INSERM UMR 903 - Reims	08/07/2005 17/09/2010	Étude des potentialités des cellules épithéliales respiratoires issues de CSEh dans le traitement de la mucoviscidose Autorisation d'importation le 8 juillet 2005 (JO 21/07) Autorisation de conservation délivrée au CHU de Reims le 8 juillet 2005 (JO 21/07) Modification substantielle de l'autorisation le 13 avril 2007 ⁽¹⁾ : reprise de la direction des recherches de E. PUCHELLE par C. CORAUX Renouvellement de l'autorisation le 17 septembre 2010	08/11/2007 19/12/2009
	24/10/2005	Étude des potentialités des cellules épithéliales respiratoires produites à partir de CSEh porteuses de la mutation caractérisant la mucoviscidose dans le traitement de cette maladie Autorisation d'importation le 24 octobre 2005 (JO 16/11) Modification de l'autorisation le 13 avril 2007 ⁽¹⁾ : reprise de la direction des recherches de E. PUCHELLE par C. CORAUX Fin de la recherche	
Anne CORLU INSERM UMR 991 CHU Rennes - Rennes	25/06/2010	Différenciation de progéniteurs hépatiques dérivés de cellules souches embryonnaires humaines en hépatocytes matures Autorisation d'importation et de conservation le 25 juin 2010	30/09/2010
John DE VOS Samir HAMAMAH CHU Montpellier	08/07/2005 17/09/2010	Étude des modifications du transcriptome des CSEh au cours de leur différenciation précoce en précurseurs cardiomyocytaires, précurseurs neuronaux et précurseurs hépatopancréatiques Autorisations d'importation et de conservation le 8 juillet 2005 (JO 21/07) Autorisation d'importation le 13 avril 2007 (JO 15/06) Renouvellement des autorisations de recherche et de conservation le 17 septembre 2010	18/12/2006 21/03/2008 02/07/2008 26/04/2010
	13/07/2006	Dérivation de nouvelles lignées de CSEh et étude des déterminants de leur pluripotence (embryon)	
Luc DOUAY INSERM UMR 938 Université P. et M. Curie - Paris	10/01/2006 17/12/2010	Maîtrise de la différenciation des CSEh en cellules souches hémangioblastiques et étude de leurs potentialités thérapeutiques dans le cadre de greffes et à des fins transfusionnelles Autorisation d'importation le 10 janvier 2006 (JO 24/01) Autorisation de conservation délivrée à l'EFS Île-de-France le 10 janvier 2006 (JO 24/01) Renouvellement des autorisations de recherche et de conservation le 17 décembre 2010 (JO 16/02)	24/10/2008 14/11/2008 14/11/2009

● **Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés au 6 février 2011 (suite)**

Équipes de recherches	Date des autorisations	Titre du protocole de recherche	Date du contrôle
Brigitte DRENO CHU Nantes	17/12/2010	Étude de la thérapie cellulaire de l'épiderme à partir de kératinocytes dérivés de cellules souches embryonnaires humaines Autorisation d'importation et de conservation le 17 décembre 2010 (JO 16/02)	
Sylvie GARCIA Institut Pasteur - Paris	19/06/2006 12/03/2010	Établissement de modèles animaux chimériques Hommes/souris: application à l'étude de l'infection par le VIH Autorisations d'importation et de conservation le 19 juin 2006 (JO 04/08) Renouvellement des autorisations de recherche et de conservation le 12 mars 2010 (JO 11/5)	10/10/2008
Romain GHERARDI INSERM UMR 955 - Créteil	03/07/2006	Différenciation standardisée <i>in vitro</i> des CSEh en cellules myogéniques et validation <i>in vivo</i> de leur potentiel thérapeutique Autorisation d'importation le 3 juillet 2006 (JO 23/08) Rapport final remis le 4 mars 2010	04/05/2009
Pierre GRESSENS INSERM UMR 676 Hôpital Robert Debré Paris	22/12/2008	Différenciation neurale de CSEh et approches de thérapie cellulaire de modèles murins délésions cérébrales Autorisations d'importation et de conservation le 22 décembre 2008 (JO 6/03)	10/05/2010
Jérôme LARGHERO CNRS FRE 2593 Hôpital Saint-Louis - Paris	13/07/2006 17/12/2010	Spécification cardiaque des CSEh: vers une thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque Autorisation de conservation le 13 juillet 2006 (JO 26/08) Renouvellement des autorisations de recherche et de conservation le 17 décembre 2010 (JO 16/02)	27/09/2010
Marie-Caroline LE BOUSSE – KERDILES INSERM UMR 972 Hôpital Paul Brousse - Villejuif	17/12/2010	Rôle du couple SDF-1 α / TGF- β dans le contrôle du cycle cellulaire des cellules souches embryonnaires humaines	
Annick LEFEBVRE Jean-François GUERIN INSERM UMR 846 - Bron	20/06/2008	Caractéristiques épigénétiques de l'embryon humain préimplantatoire: analyse du profil de méthylation de gènes soumis à empreinte parentale (embryon) Modification substantielle de l'autorisation le 20/11/2009: Reprogrammation épigénétique dans l'embryon humain préimplantatoire: analyse du profil de méthylation de Nanog et Oct 4 (embryon)	09/04/2010
Sylvain LEHMANN CNRS UPR 1142 - Montpellier	08/07/2005 23/04/2010	A travers une approche protéomique des CSEh, étude des mécanismes d'autorenouvellement et de différenciation de ces cellules Autorisations d'importation et de conservation le 8 juillet 2005 (JO 23/07) Renouvellement des autorisations recherche et conservation le 23 avril 2010 (JO 2/6)	21/03/2008 13/12/2010
Jean-Marc LEMAITRE INSERM UMR 661 - Montpellier	15/06/2007	Étude de la reprogrammation des cellules sénescents vers la pluripotence	04/06/2009 16/04/2010
Patrick HENNO MABGENE - Alès	13/07/2006	Maitrise de la différenciation des CSEh en cardiomyocytes et étude de leur potentialité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque Autorisation de conservation le 13 juillet 2006 (JO 26/08) Autorisation d'importation le 20 juin 2008 (JO 06/08)	01/07/2008
Patrick MAUREL INSERM UMR 632 - Montpellier	24/10/2005 17/12/2010	Étude de la différenciation des CSEh en hépatocytes Autorisation d'importation le 28 février 2007 (JO 11/04) Renouvellement de l'autorisation de recherche le 17 décembre 2010 (JO 16/02)	21/02/2007 21/03/2008 28/07/2010
Marcel MECHALI CNRS UPR 1142 - Montpellier	15/06/2007	Signatures des origines de réplication et compétence à la réplication des CSEh en autorenouvellement ou induites en différenciation	13/12/2010
Brigitte ONTENIENTE INSERM MR 6 Evry	19/06/2006 12/03/2010	Potentiel thérapeutique des CSEh dans les lésions aiguës du système nerveux Autorisation de conservation le 13 juillet 2006 (JO 26/08) Modification substantielle de l'autorisation le 15 juin 2007: changement de locaux Autorisation d'importation le 27 octobre 2008 (JO 31/10) Renouvellement de l'autorisation le 12 mars 2010 (JO 11/05)	03/09/2008
Catherine PATRAT GH Cochin St-Vincent-de-Paul Paris	11/07/2007 21/01/2011	Étude de la dynamique des changements épigénétiques au cours du développement préimplantatoire de l'embryon humain en utilisant l'inactivation du chromosome X comme processus modèle (embryon) Renouvellement de l'autorisation le 21 janvier 2011	20/05/2010
Frank PELLESTOR Samir HAMAMAH CHU Montpellier	11/07/2007	Régulation de la ségrégation chromosomique dans les ovocytes et les embryons préimplantatoires humains, et effet de l'âge maternel (embryon)	04/06/2009
Marc PESCHANSKI Sandrine BAGHDYAN INSERM UMR 861 Laboratoire I-stem - Evry	19/08/2005 25/06/2010	Étude des mécanismes impliqués dans la dystrophie myotonique de type 1 (ou maladie de Steinert) et l'identification de composés permettant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie Autorisation d'importation le 19 août 2005 (JO 30/08) Modification substantielle de l'autorisation le 11 juillet 2007 ⁽²⁾ : déménagement du laboratoire Autorisation d'importation le 25 février 2008 (JO 20/04), le 20 juin 2008 (JO 6/08) Renouvellement de l'autorisation le 25 juin 2010 (JO 4/08)	01/06/2007 01/11/2009
	20/06/2008	Modélisation de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH) par l'utilisation de CSEh porteuses de la mutation	

● **Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés au 6 février 2011 (suite)**

Équipes de recherches	Date des autorisations	Titre du protocole de recherche	Date du contrôle
Marc PESCHANSKI Christine BALDESCHI INSERM UMR 861 Laboratoire I-stem - Evry	19/08/2005	Modélisation in vitro et in vivo de la génodermatose de Clouston aux fins d'études physiopathologiques et thérapeutiques Autorisation d'importation le 10 janvier 2008 (JO 29/02) ⁽³⁾ Modification substantielle de l'autorisation le 11 juillet 2007** : déménagement du laboratoire Rapport final le 30/03/2010	01/06/2007 01/11/2009
	25/06/2010	Modélisation in vivo des défauts de pigmentation impliqués dans la neurofibromatose de type 1 à des fins d'études physiopathologiques et thérapeutiques	
Marc PESCHANSKI Gilles LEMAITRE INSERM UMR 861, CECS – Laboratoire I-stem - Evry	17/12/2010	Étude de la thérapie cellulaire de l'épiderme à partir de kératinocytes dérivés de cellules souches embryonnaires humaines Autorisation d'importation le 17 décembre 2010 (JO 16/02)	
	13/09/2005	Validation des méthodes d'obtention de cardiomyocytes à partir de CSEh et étude de leur potentiel thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque liée à la myopathie de Duchenne Autorisation d'importation le 10 janvier 2008 (JO 29/02) ⁽³⁾ Modification substantielle de l'autorisation le 11 juillet 2007 ⁽²⁾ : déménagement du laboratoire	01/06/2007 01/11/2009
Marc PESCHANSKI Christelle MONVILLE INSERM UMR 861 Laboratoire I-stem - Evry	22/12/2008	Modélisation de l'ataxie spinocérébelleuse de type 7 par l'utilisation de CSEh porteuses de la mutation	
	21/01/2011	Étude de la dérivation de cellules souches embryonnaires humaines en photorécepteurs : applications thérapeutiques pour les pathologies rétinienne	
	16/02/2005 12/03/2010	Étude des potentialités de cellules neuronales obtenues à partir de CSEh dans le traitement de la maladie de Huntington Autorisation d'importation le 16 février 2005 (JO 03/03) et le 10 janvier 2008 (JO 29/02) ⁽³⁾ Autorisation de conservation délivrée au GENETHON le 16 février 2005 (JO 03/03) Modification substantielle de l'autorisation le 11 juillet 2007 ⁽²⁾ : déménagement du laboratoire Renouvellement de l'autorisation de recherche le 12 mars 2010 (JO 11/05)	01/06/2007 01/11/2009
Marc PESCHANSKI Anselme PERRIER INSERM UMR 861 Laboratoire I-stem - Evry	10/01/2006 21/01/2011	Étude des mécanismes physiopathologiques de la maladie de Huntington et identification de composés présentant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie Autorisation d'importation le 10 janvier 2006 (JO 24/01) Modification substantielle de l'autorisation le 11 juillet 2007 ⁽²⁾ : déménagement du laboratoire Autorisations d'importation le 10 janvier 2008 (JO 29/02) ⁽³⁾ , le 25 février 2008 (JO 09/04), le 26 mai 2008 (JO 18/07) Renouvellement de l'autorisation le 21 janvier 2011	
	10/07/2009	Recherche par criblage à haut débit de molécules chimiques activatrices de la neurogénèse endogène pour le traitement de la maladie d'Alzheimer	
	28/05/2010	Étude des cellules musculaires précurseurs dérivées de CSEh pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les pathologies musculaires génétiques et acquises	
Marc PESCHANSKI Christian PINSET INSERM UMR 861 CECS – Laboratoire I-stem - Evry	18/12/2009	Différenciation des cellules ES humaines en muscle squelettique pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne Autorisations d'importation et de conservation le 18 décembre 2009 (JO 27/01)	05/05/2010
Olivier POURQUIE Marie KNOCKAERT INSERM UMR 964 IGMCB - Illkirch	08/07/2005 17/09/2010	Mécanismes génétiques de la spécification cardiaque des CSEh : une recherche prospective de traitements des pathologies ischémiques et génétiques cardiaques Autorisation d'importation le 8 juillet 2005 (JO 21/07) et le 9 février 2007 (JO 22/03) Modification substantielle de l'autorisation le 09 février 2007 : transfert des recherches vers une autre unité INSERM Modification substantielle de l'autorisation le 11 juillet 2007 : déménagement du laboratoire Modification substantielle de l'autorisation le 20 mars 2009 : déménagement du laboratoire Renouvellement de l'autorisation de recherche le 17 septembre 2010 Autorisation de conservation le 17 septembre 2010	01/06/2007 11/09/2009
	22/12/2008	Contrôle et stabilité des régulations épigénétiques dans les cellules ES humaines : étude de l'inactivation du chromosome X Autorisation d'importation le 22 décembre 2008 (JO 02/03)	03/12/2010
Claire ROUGEULLE Anne-Lise BENNACEUR CNRS UMR Université Diderot - Paris INSERM UMR 935 Hôpital Paul Brousse - Villejuif	22/03/2005 12/03/2010	Identification des gènes impliqués dans le contrôle de l'autorenouvellement des CSEh et différenciation des CSEh en neurones dopaminergiques Autorisations d'importation et de conservation le 22 mars 2005 (JO 08/04) Renouvellement des autorisations recherche et conservation le 12 mars 2010 (JO 11/05)	14/06/2007 24/06/2009
	13/04/2007	Dérivation et caractérisation de lignées de CSEh (embryon) Fin de la recherche	
	10/01/2008 24/01/2011	Criblage fonctionnel d'aptamères peptidiques stimulant l'autorenouvellement des CSEh Renouvellement de l'autorisation le 24 janvier 2011	
	24/01/2011	Étude de la dérivation et de la caractérisation de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires humaines (embryon)	

● **Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés au 6 février 2011 (suite)**

Équipes de recherches	Date des autorisations	Titre du protocole de recherche	Date du contrôle
TEXCELL Bernard Plichon Evry	12/03/2010	Transplantation de cellules souches embryonnaires allogéniques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère chez l'homme	
Georges UZAN INSERM UMR 972 Hôpital Paul Brousse - Villejuif	17/12/2010	Identification de cellules souches mésodermiques, produites à partir de cellules souches embryonnaires humaines, capables de générer des cellules endothéliales et mésenchymateuses fonctionnelles	
William VAINCHENKER INSERM UMR 790 Institut G. Roussy - Villejuif	21/03/2005 12/03/2010	Mécanismes et identification des gènes impliqués dans la différenciation mésodermique (hématopoïétique endothéliale et cardiomyocyte) des CSEh Autorisations d'importation et de conservation le 21 mars 2005 (JO 01/04) Autorisation d'importation du 19 juin 2006 (JO 12/08) Modification substantielle de l'autorisation le 9 février 2007 : transfert d'une partie des recherches sur le site de l'unité INSERM U602 (Hôp. Paul Brousse, Villejuif) Modification substantielle de l'autorisation le 10 janvier 2008 : restriction du domaine de la recherche (modélisation in vivo d'hémopathies malignes à partir de CSEh) Renouvellement des autorisations recherche et conservation le 12 mars 2010 (JO 11/05)	27/09/2007 15/01/2010
Stéphane VIVILLE INSERM UMR 964 IGBMC - Illkirch	25/06/2010	Maintien de la diploïdie dans les cellules souches embryonnaires humaines	05/05/2010
Anne WEBER INSERM UMR 972 Kremlin-Bicêtre	11/07/2005 17/09/2010	Étude des mécanismes intervenant dans la différenciation des CSEh en hépatoblastes et identification des gènes impliqués dans cette différenciation Autorisations d'importation et de conservation le 11 juillet 2005 (JO 23/07) Renouvellement des autorisations recherche et conservation le 17 septembre 2010	28/03/2007 07/12/2009

Les protocoles dont les autorisations ont été retirées ne figurent pas dans ce tableau.

(1) décision unique pour les deux protocoles repris par C. Coraux

(2) décision unique pour les cinq protocoles impactés par le déménagement du laboratoire I-Stem

(3) décision unique pour les quatre protocoles concernés par cette décision d'autorisation d'importation

Au total, **40 équipes** sont autorisées à travailler sur des protocoles de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et sur des embryons humains.

LA RECHERCHE INTERNATIONALE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES ET L'EMBRYON HUMAINS

Tandis que les années 2006-2008 avaient été dominées par la découverte de la reprogrammation de cellules somatiques adultes (*induced pluripotent stem cells*, iPS), les années 2008-2010 sont marquées par deux axes principaux :

- Les progrès impressionnants dans l'exploration du concept de « plasticité » des cellules : le destin d'une cellule peut être modifié assez facilement par l'expression transitoire de gènes introduits en son sein ou même par l'ajout de certaines molécules dans le milieu de culture. On peut alors obtenir un type cellulaire différent de celui de la cellule initiale : reprogrammation en cellule souche pluripotente, type iPS, ou plus directement, « transdifférenciation » d'un type de cellule adulte à un autre, par exemple (transdifférenciation de fibroblastes en cardiomyocytes). Il est concevable que la façon d'appréhender la médecine régénérative soit totalement modifiée par ces découvertes, qui laissent entrevoir une grande diversité de cellules thérapeutiques, bien au-delà des seules CSEh ou des iPS. Elles sont la conséquence des travaux de dissection

moléculaire de ce que l'on appelle « l'état pluripotent », menés pour une grande part sur les CSEh (qui représentent le seul exemple de lignées de cellules pluripotentes existant à l'état naturel accessible pour la recherche).

- L'avènement des essais cliniques utilisant les CSEh et la progression des recherches associées notamment à la production en masse de cellules différenciées standardisées et à la gestion des risques que sont l'immunogénicité et le risque tumoral.

Premiers essais cliniques avec les dérivés des CSEh

En 2010, deux essais thérapeutiques utilisant des cellules différenciées à partir de CSEh ont été autorisés aux États-Unis (un troisième l'a été en janvier 2011) et un premier patient a été inclus en octobre 2010.

- L'essai en cours (Geron corporation) utilise des précurseurs d'oligodendrocytes (cellules coopérant avec les neurones au sein du système nerveux central) obtenus à partir de CSEh. Il concerne les traumatismes de la moelle épinière récents très précisément définis. Le rôle de ces cellules, une fois introduites dans l'organisme, n'est pas de remplacer les cellules détruites par le traumatisme, mais d'aider les cellules restantes à recomposer un réseau efficace. Notons que la lignée utilisée est la première lignée humaine de CSEh jamais obtenue (lignée HI, 1998).

- Les deux autres essais (ACT, *Advanced Cell Technology*) viennent d'être autorisés : ils utilisent des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, différenciés à partir de CSE, dans deux types de pathologies de la rétine. Il s'agit dans les deux cas de dégénérescences maculaires, l'une congénitale chez le jeune (maladie de Stargardt) et l'autre liée à l'âge (dégénérescence maculaire liée à l'âge, DMLA, très répandue dans les pays occidentaux). Dans ces deux indications, ce sont les photorécepteurs qui sont détruits, ainsi que leurs cellules de soutien (cellules pigmentaires de la rétine). Les cellules thérapeutiques dérivées des CSEh sont les cellules pigmentaires, et non les photorécepteurs. Comme dans l'essai précédent, il ne s'agit donc pas de remplacer les cellules détruites, mais plutôt de prévenir cette destruction en renforçant l'environnement cellulaire. L'autre particularité de ces deux essais est la source initiale des CSEh : la lignée a été dérivée à partir d'un embryon se situant à un stade antérieur, comparé à la vaste majorité des lignées de CSEh existantes.

Ces trois essais ont deux caractéristiques communes intéressantes :

- Les cellules injectées ne sont pas celles dont la disparition a provoqué la pathologie que l'on cherche à traiter : le but est d'aider l'organisme à reconstituer ces cellules en lui apportant un « support » à travers d'autres cellules. Il s'agit bien de médecine régénérative, mais en quelque sorte indirecte.
- Ils sont conduits par des sociétés privées, ce qui illustre assez bien le modèle appliqué aux États-Unis en matière de recherche clinique en thérapie cellulaire. Dans le cas de l'Europe, le modèle est fondamentalement différent et il est quasiment certain que les promoteurs des premiers essais seront des structures hospitalières publiques. Aux États-Unis, les patients peuvent aussi être dans des structures publiques, mais les cellules sont préparées par des entreprises privées.

Ces essais sont des essais cliniques de phase I : ils n'analysent que la faisabilité et la toxicité, mais pas explicitement le bénéfice, sur un petit nombre de patients (une dizaine). Ils diffèrent des essais cliniques de médicaments, puisqu'ils sont conduits sur des personnes malades, comme pour tous les essais de thérapie cellulaire (les essais de phase I dans le cadre du médicament sont menés sur des individus sains).

On peut anticiper le démarrage d'autres essais dans les deux prochaines années : précurseurs de cardiomyocytes (cellules musculaires du cœur) dans les insuffisances cardiaques post-ischémiques (infarctus), précurseurs des cellules du foie dans des pathologies congénitales graves, précurseurs pancréatiques dans le diabète, ou encore cellules hématopoïétiques (système sanguin ou système immunitaire). Cette évolution indique que des progrès substantiels ont été faits dans la définition de protocoles de différenciation efficaces en cardiomyocytes, hépatocytes, kératinocytes, etc.

Deux obstacles subsistent cependant :

- Provenant de cellules embryonnaires très précoces, beaucoup des précurseurs tissulaires obtenus à partir de la différencia-

tion de CSEh *in vitro* ont un phénotype « fœtal ou post-natal », mais pas adulte. Il est alors difficile de prédire si ces précurseurs obtenus *in vitro* seront ou non capables de fonctionner *in vivo* dans l'environnement physiologique humain adulte.

- L'hétérogénéité très importante entre lignées de CSEh (différences dans la facilité de culture ou dans la facilité à obtenir certains types de tissus) est un frein à l'établissement de protocoles standardisés.

Ces essais devraient apporter des informations précieuses sur deux types d'interrogations inhérentes à l'utilisation des CSEh : l'incompatibilité immunologique et le risque tumoral. Tous deux ont fait l'objet de recherches importantes :

- L'utilisation thérapeutique de CSE se fait dans un contexte allogénique (les cellules que reçoit le patient ne sont pas ses propres cellules, à la différence de traitements « autologues »), qui induit un risque de rejet des cellules par le système immunitaire du receveur (les cellules sont vues comme « étrangères » par les cellules immunitaires). Certaines études indiquent que les CSEh indifférenciées expriment peu de molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité, en charge de la distinction par le système immunitaire du « soi » et du « non soi »). Mais ça n'est peut-être pas le cas de leur descendance plus différenciée, qui peut induire une réponse immune chez le patient, avec pour conséquence le rejet des cellules. Cependant, il est très difficile en l'absence de système expérimental adéquat, de recueillir des données sur l'immunogénicité réelle des cellules et sur les caractéristiques de la réponse immune chez l'homme. Dans le cas de l'essai Géron, les patients reçoivent un traitement immunosuppresseur, dans l'essai ACT, ce n'est pas précisé. Si l'utilisation d'une immunosuppression semble difficilement évitable aujourd'hui, un effort de recherche important ces dernières années porte sur la conception du meilleur protocole – efficace et sans conséquence néfaste à long terme, et si possible transitoire – et sur d'autres possibilités d'induction de tolérance. En effet, les traitements suppresseurs actuels, principalement utilisés en greffe d'organes, ont des effets secondaires importants et très délétères : il semble difficile d'imaginer les utiliser pour des pathologies ne menaçant pas la santé du patient.
- Le risque tumoral (risque d'apparitions de tumeurs provenant des cellules injectées) serait dû essentiellement à la contamination de la préparation injectée par des CSEh indifférenciées (rappelons que les cellules injectées sont des cellules différenciées). Ce risque est grandement minimisé par l'utilisation de préparations cellulaires qui seront purifiées très rigoureusement, et par le contrôle qualité strict qui leur sera imposé, notamment en termes d'instabilité génétique. Ces aspects ont d'ailleurs été examinés en priorité lors de l'instruction des essais mentionnés plus haut aux États-Unis.

La réalisation de ces essais confronte la communauté médicale et scientifique à un autre défi, celui du passage de procédés de culture utilisés en recherche à des procédés de production en

masse correspondant à la réglementation nationale et internationale (européenne et nord-américaine). Autre question importante, mais qui concerne l'ensemble du domaine de la thérapie cellulaire actuelle : celle de la standardisation des conditions de culture et des contrôles qualité de ces cellules, qui se heurte à leur importante hétérogénéité.

Faits marquants dans la recherche fondamentale sur les cellules souches pluripotentes humaines (cellules souches embryonnaires et cellules reprogrammées-iPS).

Comprendre et maîtriser la pluripotence

Comprendre, et éventuellement maîtriser, la propriété de pluripotence (capacité à se différencier dans l'ensemble des types cellulaires de l'organisme, annexes embryonnaires exceptées) est le défi de la médecine régénérative des années prochaines : il est en effet maintenant quasiment acquis que les cellules souches tissulaires adultes ou fœtales ne seront pas, hormis quelques indications précises et ponctuelles, un matériel thérapeutique exploitable à large échelle. Une cellule souche pluripotente s'auto-renouvelle en permanence (c'est-à-dire se divise en des cellules filles identiques à la cellule mère) tout en gardant le pouvoir de se différencier en de multiples tissus. Que signifie cette propriété sur un plan moléculaire : comment le noyau s'organise, quels réseaux de gènes sont exprimés, quelles voies de régulation sont indispensables pour pérenniser cet état ?

Un travail considérable a été réalisé ces deux dernières années pour établir une caractérisation globale des CSEh sur un plan transcriptionnel (tous les gènes exprimés), protéomique (toutes les protéines synthétisées), épigénétique (toutes les modifications de l'organisation de l'ADN, pour exprimer ou réprimer l'expression de certains gènes) ou encore sur le plan de l'analyse de tous les ARN régulateurs non codants. Fin 2010, grâce au développement de ces technologies de criblage moléculaire à haut débit, une cartographie assez précise de ce qu'est l'état pluripotent de CSEh a été établie : il existe clairement dans toute cellule pluripotente un ensemble de caractéristiques incontournables (par exemple l'expression de facteurs de transcription comme Oct4), auxquelles s'ajoutent tout un panel d'autres modifications plus variables.

Les iPS sont-elles une alternative aux CSEh ?

La découverte en 2006 d'une possible acquisition du caractère pluripotent par une cellule différenciée (aboutissant à l'obtention de cellules « iPS ») a suscité un intérêt considérable, pour des raisons scientifiques, mais aussi car elles portaient l'espoir de pouvoir se substituer aux CSEh tout en posant moins de problèmes sur le plan de l'éthique. Après quelques mois, il est apparu que de nombreuses années de recherche cognitive seront nécessaires avant d'envisager toute utilisation thérapeutique de ces iPS. L'analyse de ce processus de reprogrammation,

« à rebours », est indissociable des progrès de notre connaissance de la pluripotence des CSEh (voir paragraphe précédent), qui restent les seules cellules pluripotentes existant à l'état naturel.

Nous citerons deux domaines particulièrement actifs :

- Concevoir un moyen sûr de reprogrammation ne faisant intervenir ni insertion virale ni oncogène : les techniques employées à l'heure actuelle pour obtenir des iPS utilisent des virus pour insérer, dans le génome de la cellule cible, quatre gènes, dont un est généralement un oncogène (gène jouant un rôle dans l'apparition des tumeurs). Personne ne conçoit d'utiliser, en médecine régénérative, des cellules dont le génome a été modifié, et qui de surcroît expriment un gène susceptible de favoriser l'apparition de tumeurs. De nombreuses recherches sont en cours : on sait, en particulier, se passer de l'oncogène *c-Myc* pour reprogrammer les cellules, même si c'est pour l'instant avec une efficacité moindre.
- Comprendre, à l'échelon moléculaire, les multiples étapes que doit franchir une cellule de peau (type cellulaire souvent utilisé pour obtenir des iPS) pendant ce processus de reprogrammation qui implique l'effacement de son identité initiale et l'acquisition de celle d'une cellule souche pluripotente. Le franchissement de toutes ces étapes avec succès est un événement très rare et beaucoup de cellules restent bloquées en chemin dans un état de pluripotence incomplet ou aberrant, qu'il faut savoir reconnaître.

La question très controversée de l'identité du potentiel des CSE et des iPS ne se pose donc qu'avec des iPS ayant acquis un phénotype pluripotent complet et stable : ce n'est pas le cas de l'ensemble des lignées obtenues à l'heure actuelle, seul un travail poussé permettant de l'établir avec certitude. Les données actuelles suggèrent que les iPS ont des attributs proches de ceux des CSEh d'un point de vue moléculaire et méritent le qualificatif de pluripotentes. Cependant CSEh et iPS ne sont pas strictement identiques et peuvent être distinguées. On sait notamment que cette reprogrammation forcée, qui constitue un stress puissant pour les cellules, induit des altérations génétiques et épigénétiques particulières dont il est difficile aujourd'hui de mesurer l'innocuité. La conséquence de ces différences sur la fonction des iPS n'est pas connue non plus. Enfin, certaines études font état de difficultés de différenciation des iPS, qui devront être confirmées et analysées : il semblerait que certaines lignées d'iPS puissent difficilement être différenciées dans certains types cellulaires, ce qui pourrait rendre leurs applications difficiles. L'enthousiasme suscité par cette découverte est totalement justifié, mais il faut en hiérarchiser les applications : si ces iPS sont d'ores et déjà un formidable outil de modélisation des maladies humaines, et demain peut-être de criblage à large échelle pour l'industrie pharmaceutique, leur utilisation dans une thérapie cellulaire de remplacement n'est pas envisageable avant 10 ou 15 ans.

La transdifférenciation : une autre voie de reprogrammation ?

Si la pluripotence offre des avantages certains dans une perspective clinique, les contraintes dues à la nécessité d'une différenciation efficace et aux risques inhérents au processus de reprogrammation existent. Pour les contourner, plusieurs stratégies de « reprogrammation directe », ne passant pas par une étape de pluripotence, mais visant à obtenir directement certains types cellulaires, ont été tentées. On parle dans ce cas d'une « transdifférenciation » : ainsi, des fibroblastes de peau ont été « transdifférenciés » en neurones, ou en cardiomyocytes, voire en précurseurs hématopoïétiques. Mais ces approches n'en sont qu'à leurs balbutiements.

Cellules reprogrammées (iPS), quel avenir thérapeutique ?

Trop d'incertitudes subsistent concernant la dérivation et le comportement des iPS pour envisager leur utilisation rapide dans des essais cliniques, et de ce point de vue les CSEh sont la seule option actuelle. En revanche, les iPS représentent un outil potentiellement très utile pour la modélisation de maladies humaines : contrairement aux CSEh dérivées à partir de produits de diagnostics préimplantatoires, et donc forcément limités à certaines maladies génétiques héréditaires, elles peuvent être établies dans n'importe quelle pathologie, ce qui est un atout majeur (on peut, de surcroît, leur associer les symptômes présentés par le patient à partir duquel les iPS ont été obtenues). Il est possible que l'utilisation des lignées de CSEh porteuses de mutations soit amenée à diminuer dans l'avenir. Les iPS seront aussi probablement les outils de choix pour le criblage à large échelle de composés thérapeutiques : il sera possible de les utiliser pour déceler, parmi des bibliothèques de composés chimiques, quel composé semble inverser le dysfonctionnement des cellules criblées.

Faits marquants dans le domaine de la médecine régénérative

La progression de l'utilisation de cellules souches – hors CSEh et iPS – en thérapie cellulaire est lente, et concerne essentiellement les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les cellules de peau et les cellules souches mésenchymateuses. Les essais de phase III (tests d'efficacité sur un nombre significatif de patients) sont rares et, de fait, peu de nouveaux produits de thérapie cellulaire seront disponibles à court terme. Les indications des CSH dans des essais cliniques en cours, provenant notamment de sang placentaire, sont en augmentation. Cependant, précisons que les seules cellules souches provenant de sang placentaire ou de cordon ombilical actuellement utilisées en thérapie (hors essais cliniques) sont les CSH.

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM), généralement issues de moelle osseuse ou de tissu adipeux adultes, connaissent un développement thérapeutique dynamique. Actuellement, plus d'une centaine d'essais cliniques officiellement répertoriés dans le monde utilisent des CSM (source : site clinicaltrials.gov,

qui répertorie l'ensemble des essais cliniques en cours et leur évolution). Ces essais exploitent les multiples facettes des CSM, leur potentiel de différenciation (surtout vers l'os ou le cartilage) ou leur action paracrine via la production de cytokines, de facteurs trophiques et leurs actions immunosuppressives. Il est intéressant de constater que, comme pour les CSEh, il n'existe pas encore de standardisation des procédés de production des CSM.

Les CSM représentent aussi un exemple emblématique de l'interface entre deux domaines, celui de l'ingénierie tissulaire et de la biologie : un biomatériau d'origine synthétique ou biologique dégradé ou non est associé à des cellules réparatrices et à des signaux régulateurs, pour constituer un produit de thérapie cellulaire adapté. Cette approche consistant à concevoir un greffon où les cellules souches réparatrices sont insérées dans un environnement préconçu sera aussi essentielle pour le développement d'applications thérapeutiques des CSEh, ou ultérieurement des iPS.

RECUEIL DES CONSENTEMENTS DE DON D'EMBRYONS À LA RECHERCHE

Un certain nombre de documents publiés par des institutions internationales fixent des standards précis concernant le recueil du consentement auprès des couples donateurs d'embryons pour la recherche. Ces standards ont tendance à converger pour aboutir à des conditions qui, si elles ne sont pas rassemblées, invalideraient l'utilisation des résultats des recherches utilisant les embryons objets du don : articles publiés dans des journaux scientifiques à comités de lecture, publications de données sur les lignées de cellules souches embryonnaires obtenues, mise à disposition de ces lignées, etc. Le respect de ces standards internationaux dans la conception des consentements est donc une condition impérative pour la valorisation des recherches françaises dans le monde. Une recherche ne satisfaisant pas à ces critères risque de ne pas pouvoir être publiée, une lignée produite hors de ces conditions ne sera pas utilisée. La plupart des grands journaux scientifiques ont revu ou sont en train de revoir leur politique éditoriale à ce sujet. L'Agence de la biomédecine a donc décidé de constituer un groupe de travail dont la mission était de proposer des modèles de formulaires de consentement respectant les standards internationaux, afin de garantir aux chercheurs français la validité de leurs résultats ultérieurs.

Par ailleurs, la loi de bioéthique de 2004 ne prévoit pas les conditions précises du recueil du consentement et le contenu des formulaires n'est pas détaillé. En revanche, dans le cas d'embryons congelés ne bénéficiant plus de projet parental, le recueil en deux étapes séparées par un délai de 3 mois est clairement défini. En revanche, il n'y a pas de confirmation du consentement dans le cas des embryons jugés non transférables ou ceux issus d'une procédure de diagnostic préimplantatoire (DPI).

Le groupe de travail, constitué de professionnels de l'assistance médicale à la procréation (AMP), de chercheurs et de

représentants de l'Agence, avait donc également pour but de préciser la chronologie selon laquelle doit se dérouler le recueil du consentement auprès du couple donneur par le professionnel d'AMP.

Il s'est appuyé sur un nombre important de documents internationaux traitant des obligations éthiques en matière de recueil de consentement pour un don d'embryon à la recherche. À partir de ces documents, un ensemble d'items a été dégagé et a fait l'objet d'une discussion entre les membres du groupe de travail (dont les points de vue étaient parfois assez divergents). Un consensus s'est finalement dégagé pour faire figurer une suite de rubriques « minimums » dans ces consentements. Trois formulaires sont proposés :

- don d'embryons congelés (confirmation) ;
- don d'embryons impropres au transfert ;
- don d'embryons issus de DPI.

Chronologie du recueil

Embryons congelés (dépourvus de projet parental)

La séquence suivante est proposée afin d'assurer à la fois le respect de la loi et la faisabilité de la procédure dans le centre d'AMP :

- Le formulaire envoyé à l'occasion de la relance annuelle des couples dont des embryons sont conservés est considéré, si le couple a coché l'option du don à la recherche, comme le *premier consentement*. La liste des projets de recherche autorisés, la brochure d'information (disponible courant 2011), ainsi que les documents relatifs à l'accueil d'embryons par un couple infertile, accessibles sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine, doivent être mentionnés.
- Après récupération de ce premier formulaire, le centre d'AMP envoie la version papier de la brochure d'information, accompagnée du formulaire de confirmation du consentement

et d'une proposition d'entretien avec le spécialiste en charge du couple. Le formulaire de consentement doit comporter la date de signature du premier consentement et la date de signature du formulaire de confirmation doit lui être postérieure d'au moins 3 mois.

Embryons jugés non transférables ou issus de DPI

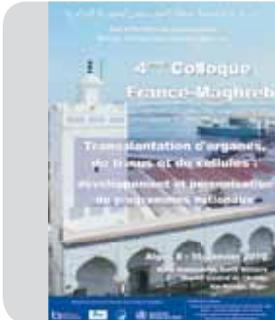
Le recueil du consentement doit se faire par écrit, lors de l'un des entretiens avec le couple et avant la réalisation de la fécondation *in vitro*. La brochure d'information doit être remise préalablement à cet entretien.

Le groupe de travail a, de plus, ressenti la nécessité d'élaborer deux documents supplémentaires :

- Document destiné aux professionnels de l'AMP et explicitant le contenu des formulaires et le déroulement du recueil : ce document, déjà prêt, sera envoyé en 2011 en accompagnement des propositions de formulaires.
- Document, à élaborer sous forme de brochure, à destination des couples ayant fait part une première fois de leur volonté de donner leurs embryons à la recherche. Ce document pourra servir à l'ensemble des centres comme document d'information.

Le groupe a manifesté la volonté que les formulaires de consentement soient mis à disposition des professionnels à titre d'indication. Il n'est pas souhaité qu'ils soient rendus obligatoires à la suite d'un arrêté : les normes éthiques étant en constante évolution, il serait dangereux de bloquer le modèle, que nous pourrions être amenés à faire évoluer. Les modèles de formulaires proposés (ainsi que le guide d'aide aux professionnels) seront donc envoyés à tous les centres et mis à disposition sur le site. La plaquette d'information devrait être disponible à la fin du second trimestre 2011.

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.

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'Afssaps, compétents pour les autres types de tissus et cellules, elle y représente l'autorité compétente pour l'AMP.

L'Agence participe également, aux côtés de l'Afssaps, à la réflexion de la Commission européenne sur un système de codage (« coding ») unique en Europe pour tous les tissus et cellules. En AMP, seuls les gamètes issus d'un tiers donneur sont concernés par cette exigence. L'Afssaps et l'Agence de la biomédecine soutiennent le principe d'une attribution locale ou nationale d'un code, respectant des règles d'attribution et garantissant qu'il est unique.

La directive « organes » du 7 juillet 2010 et le plan d'action 2009-2015

L'Union européenne s'est fixé comme objectif de relever trois défis en matière de don et de transplantation d'organes : améliorer la qualité et la sécurité des organes en Europe, accroître la disponibilité d'organes et rendre plus efficaces et plus accessibles les systèmes d'organisation de la greffe. Pour répondre à ces objectifs, la Commission européenne a proposé au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne deux mécanismes d'action, publiés le 8 décembre 2008 : d'une part un projet de directive, dite « organes », pour définir des règles visant à assurer des normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation, et d'autre part un plan d'action 2009-2015 pour renforcer la coopération entre les États membres, décliné en dix actions prioritaires.

La directive « organes » 2010/53/UE relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation a été adoptée par la Commission et par le Parlement européen en juillet 2010. La transposition dans le droit national doit être achevée au plus tard le 27 août 2012. L'Agence travaillera en partenariat avec l'Afssaps et les services du ministère (direction générale de la santé). Si la plupart des dispositions de la directive sont déjà en vigueur dans le droit national, il conviendra de vérifier la cohérence des réglementations nationales en matière de sécurité sanitaire.

UNION EUROPÉENNE ET ORGANISATIONS INTERNATIONALES

UNION EUROPÉENNE

La directive « tissus-cellules » du 31 mars 2004

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).

Le plan d'action est décliné en 10 objectifs 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

La Commission européenne est active sur les thématiques du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, en particulier la sécurité de ces activités. Les projets financés, en majorité par la direction générale de la santé et des consommateurs (DG SANCO), ont pour but de soutenir des actions concrètes dans la mise en œuvre ou dans la préparation de directives qui régissent ces activités :

- Le cadre fixé par la directive sur les tissus et les cellules (2004/23/EC) doit être complété par des actions spécifiques dans un certain nombre de domaines. C'est l'objectif des projets européens Eustite, Poseidon et, plus récemment, Soho V&S, auxquels participe l'Agence.
- Trois projets impliquant l'Agence devraient contribuer au plan d'action 2009-2015 de la Commission sur le don et la transplantation d'organes : Efretos, qui doit jeter les bases d'un « registre européen » basé sur les registres nationaux de suivi des résultats de transplantation, Coorenor, qui a pour but d'installer un réseau entre plusieurs programmes de transplantation européens, et Odequs, qui vise à mettre en place des indicateurs de la qualité permettant d'améliorer les performances des coordinations hospitalières de prélèvement en Europe.

D'autres missions de l'Agence l'ont conduite à participer par ailleurs aux projets NephroQUEST et hESC Registry.

Projets terminés en 2010

Le projet **NephroQUEST** (*European Nephrology Quality Improvement Network*) porte sur l'amélioration de la prise en charge des patients en insuffisance rénale terminale. Il s'est terminé en septembre 2010. Son objectif était de mettre à disposition des néphrologues européens une information standardisée et de qualité sur la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) leur permettant de s'auto-évaluer et de se comparer afin d'améliorer encore la prise en charge des patients.

Ce projet a été porté par le registre européen de l'IRCT de l'ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*). L'Agence de la biomédecine a contribué à la sélection et la définition des indicateurs de la qualité de la prise en charge à recueillir, a participé au développement d'un langage standardisé d'échanges de données informatisées (HL7v3) et a coordonné une revue de la littérature sur les critères de qualité des données et une étude sur l'impact du mode de recueil des données (manuel ou automatisé) sur la qualité de ces données. Des recommandations sur les modes de retour d'information auprès des équipes de néphrologie ont été élaborées. De même, une revue de la littérature sur les programmes de développement de la qualité dans la prise en charge néphrologique a également été faite. Enfin, ce projet a fait naître 6 nouveaux registres nationaux de l'IRCT (République tchèque, Estonie, Pologne, Roumanie, Turquie et Slovénie), de même que le registre européen de pédiatrie.

Le projet **Poseidon** (*Promoting Optimisation, Safety, Experience sharing and quality Implementation for Donation Organisation and Networking in Unrelated Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Europe*) visait à promouvoir l'optimisation, la sécurité, la qualité et le partage d'expérience pour l'organisation

Projets européens auxquels participe l'Agence

Nom du projet	But	Champ	Direction communautaire concernée	Rôle de l'Agence de la biomédecine	Calendrier	Durée
POSEIDON	Optimisation de toutes les étapes de la chaîne du don de cellules souches hématopoïétiques (CSH) non apparentées	CSH	DG SANCO	Anime deux groupes de travail	Terminé en novembre 2010	3 ans
NephroQUEST	Amélioration de la prise en charge des patients en insuffisance rénale terminale	Organes (rein)	DG SANCO	Partenaire	Terminé en septembre 2010	3 ans
hESC Registry	Création d'un registre des lignées de cellules souches embryonnaires humaines	Embryon	DG RTD	Partenaire	Terminé en mai 2010	3 ans
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	En cours. Fin : avril 2011	2 ans
SOHO V&S	Elaboration 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	Anime un groupe de travail	En cours. Début : octobre 2010	3 ans

DG (« direction générale ») : unité administrative de la Commission. RTD : recherche ; SANCO : santé et consommateurs

et la mise en réseau du don dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) non apparentées en Europe. D'une durée de trois ans, il s'est achevé en novembre 2010 avec la réunion de présentation des principaux résultats du projet organisée par l'Agence de la biomédecine. Coordinné par l'Inserm, ce projet avait pour objectif de produire des recommandations destinées aux décideurs en politique de santé, afin d'optimiser l'ensemble des étapes du don de CSH. L'Agence avait la responsabilité de la communication (site Internet) et de la diffusion des travaux auprès d'un public de décideurs, médecins, chercheurs, représentants des autorités nationales d'une part et de la synthèse des travaux en un document contenant également des recommandations (« livre blanc »).

Cette approche pluridisciplinaire (droit, sociologie et cartographie des groupes de population, immunogénétique, modèle économique ou statistique) a permis d'une part d'évaluer le degré d'application de la directive « tissus-cellules » 2004/23/CE et de ses directives techniques ainsi que les principaux problèmes rencontrés lors de leur intégration dans les lois nationales et d'autre part d'établir une cartographie des migrants et des groupes de population sous-représentés dans les pays d'Europe. Le développement de registres et de banques de sang placentaire pourrait s'appuyer sur cette cartographie. Les réflexions éthiques autour de la problématique du don ont soulevé des points intéressants tels que les risques liés au non respect de la gratuité ou à la gestion des résultats positifs des tests génétiques réalisés sur les unités de sang placentaire. D'un point de vue pratique, le projet Poseidon a permis d'augmenter le nombre de laboratoires accrédités pour le typage HLA en Europe grâce à une aide financière aux essais d'aptitudes et aux tests de compétences. De plus, le groupe de travail dédié à l'éducation a organisé des sessions de formation et d'information des professionnels du domaine et a surtout défini les profils des directeurs et techniciens de laboratoires de typage HLA. Enfin, les différents partenaires ont émis des recommandations spécifiques et transversales destinées aux décideurs et aux professionnels. Ces recommandations, ainsi que les principales conclusions de chaque groupe de travail, sont présentes dans le « livre blanc » du projet.

Le projet **hESC Registry**, financé par la direction générale de la recherche, avait pour objet d'établir un registre des lignées de cellules souches embryonnaires humaines disponibles en Europe afin d'améliorer l'accès à celles-ci et de renforcer la coordination et l'efficacité de la recherche européenne dans ce domaine et, par là, éviter la production de nouvelles lignées de cellules. Le projet visait également l'adoption de normes internationales communes pour la standardisation et la caractérisation de ces cellules, ce qui est essentiel pour progresser vers le développement de nouveaux traitements et thérapies.

Le registre est aujourd'hui disponible, pour les équipes de recherche, sous la forme d'un site Internet avec accès protégé. Il comporte la caractérisation la plus approfondie possible de chaque lignée, afin que les équipes puissent choisir en connaissance de cause la lignée se prêtant le mieux au projet de recherche poursuivi. Une lignée insuffisamment caractérisée

ne peut être intégrée dans le registre. La plupart des lignées créées en France ont été saisies dans ce registre par les équipes responsables de leur caractérisation. L'Agence de la biomédecine était le point de contact national entre les équipes de recherche et le registre.

Projets en cours

Le projet **Efretos** (*European Framework for the Evaluation of Organ Transplants*) étudie, 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 transplantés (ce registre doit lui-même être alimenté par les registres nationaux). Parmi les résultats attendus figurent, à titre d'exemple, le type de données devant impérativement être incluses dans le registre, des méthodes d'utilisation de ces données à des fins de recherche, des méthodologies permettant de s'assurer de leur qualité. Ce projet a démarré en mai 2009.

Les données du registre ont été définies et deux niveaux de registres ont été conçus : un registre des données « indispensables » et obligatoires, qui devront être fournies par chaque registre national alimentant le registre européen, et un niveau plus complexe, comportant une variété de données plus importante, essentiellement destiné à servir pour des travaux scientifiques.

Les autres livrables du projet sont en cours d'élaboration : un état des lieux des pratiques européennes en matière d'utilisation d'organes provenant de donneurs « à critères élargis » (donneurs présentant une intoxication, une tumeur non guérie ou un antécédent de tumeur guérie, des marqueurs sérologiques positifs pour le VHB et VHC, des facteurs de risque infectieux viral, une infection à une maladie émergente) et des recommandations concernant un éventuel système d'organovigilance de dimension européenne concernant les organes.

Le projet **Soho V&S** (*Substances Of Human Origin, Vigilance & Surveillance*) a pour objectif principal de définir, dans la continuité du projet Eustite auquel l'Agence avait également participé et qui s'est terminé en décembre 2009, 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 CNT (centre national de transplantation) italien, le projet a été lancé en mars 2010. 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 pilote un groupe de travail dédié à l'AMP vigilance. Elle a organisé en 2010 des réunions de travail avec des experts européens afin d'élaborer un guide d'AMP vigilance destiné aux autorités compétentes des États membres de l'Union européenne.

Ce travail se poursuit en 2011 avec l'objectif de fournir un guide pour les États membres devant mettre en place un dispositif d'AMP vigilance.

Le projet **Coorenor** (*Coordinating a European Initiative among National Organizations for Organ Transplantation*) initié en juillet 2010 a pour objectif d'établir un réseau entre les programmes nationaux de transplantation d'organes en se référant au projet Alliance-O, dont l'Agence assurait la coordination et qui réunissait sur une thématique équivalente les agences de 7 pays européens.

Le projet regroupe 13 partenaires et les représentants de 12 pays de l'Union et vise à coordonner les efforts envers les pays d'Europe les moins avancés dans ce domaine et qui ont une approche du prélèvement et de la transplantation différente. L'Agence anime un groupe de travail chargé d'une part de comparer les fonctionnements des programmes de prélèvement et de transplantation des différents États membres au niveau local, régional, national et supranational ainsi que de suivre l'application de la directive « organes » 2010/53/UE et d'autre part d'émettre des recommandations pour rendre plus fonctionnels les systèmes organisationnels, ainsi que pour poursuivre à l'échelle européenne la coopération concernant les dons d'organes et les transplantations.

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 : en état de mort encéphalique, décédé après arrêt cardiaque, donneur vivant. Des indicateurs médicaux, de prélèvement, de structure ou encore d'organisation seront définis. Une fois quantifiés et normalisés, ceux-ci permettront de mettre sur pied une méthodologie de conduite d'audits au niveau européen.

CONSEIL DE L'EUROPE

Le Comité sur la transplantation d'organes du Conseil de l'Europe (CD-P-TO), où la France est représentée, s'est réuni à Tbilissi (Georgie) en 2010, en s'associant à la journée européenne du don. 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 pour ce qui concerne les organes. Cette quatrième édition est disponible en français et en anglais et devrait être traduite en d'autres langues. 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.

AUTRES INSTANCES ET INSTITUTIONS INTERNATIONALES

La collaboration avec l'**Organisation mondiale de la santé** (OMS) se poursuit dans la continuité des actions engagées depuis 2006. Les principes directeurs de la transplantation ont été présentés et votés à l'assemblée mondiale de la santé qui s'est tenue en mai 2010. L'OMS a également organisé, en collaboration avec l'*Organización Nacional de Trasplantes* (ONT) espagnole et la société internationale de transplantation (*The Transplantation Society - TTS*) une réunion consacrée aux enjeux européens et universels sur le don d'organes et à la recherche de solutions ». Elle a abouti à la déclaration dite de Madrid sur les moyens d'atteindre l'autosuffisance dans le domaine de la greffe d'organes et de tissus.

Le groupe EOEO (European Organ Exchange Organisations) est né de la nécessité pour les organismes chargés d'attribuer des organes d'échanger sur leurs difficultés et s'accorder sur certains aspects opérationnels comme la prise en charge des coûts ou les transports. Compte tenu de l'implication des différentes agences européennes dans les travaux sur la directive « organes », ce groupe ne s'est plus réuni depuis avril 2009.

Les relations bilatérales de l'Agence de la biomédecine avec les **agences sanitaires des autres pays européens** sont plus ponctuelles : échange d'informations, sollicitations à propos de cas particuliers de patients, demande d'informations ou encore visites. En 2010, après l'extension de ses missions au domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP), l'Agence de transplantation italienne est venue à l'Agence de la biomédecine pour étudier spécifiquement l'encadrement et la régulation des activités d'AMP en France.

COOPÉRATION

L'Agence poursuit la politique de coopération engagée dès 1998 par l'Établissement français des Greffes. Cette coopération, 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

Le quatrième **colloque France-Maghreb** s'est tenu à Alger du 8 au 10 janvier 2010. Il a réuni plus de 200 personnes, parmi lesquelles 130 participants algériens, 14 experts marocains,

18 experts tunisiens et 13 experts français. La directrice générale de l'Agence de la biomédecine, entourée d'une quinzaine d'agents, a également participé à ce colloque, ainsi que des professionnels et experts d'Arabie Saoudite, du Sénégal, de Belgique, d'Espagne, d'Italie, du siège de l'OMS à Genève et du bureau de l'OMS pour l'Afrique.

En mars 2010, l'Agence de la biomédecine a participé à des réunions du comité national chargé de préparer la mise en place d'une agence nationale algérienne de transplantation. Ce processus a ensuite été freiné mais les travaux ont repris en fin d'année. Les échanges avec l'Agence de la biomédecine, qui n'ont pas été interrompus, devraient permettre une reprise de la coopération en 2011.

Maroc

L'appui au développement de la greffe au Maroc entre dans le cadre d'un projet de quatre ans, démarré fin 2008, coordonné 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 et financière du projet a été confiée 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 Comité consultatif national de transplantation des organes humains ;
- l'extension du registre de l'insuffisance rénale terminale « Magredial » à l'ensemble du pays ;
- le renforcement et l'extension géographique du programme de greffe rénale à partir de donneur vivant, notamment pédiatrique, à Fez et 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 à partir de donneur vivant non apparenté.

La montée en charge du projet s'est poursuivie en 2010 avec 30 missions d'experts français au Maroc et 28 stages et invitations de marocains en France et en Tunisie. Les activités de 2010 ont permis de démarrer la greffe rénale avec donneur vivant dans les CHU de Fès et de Marrakech, de mettre en place une stratégie nationale sur le don d'organes, de réussir les deux premiers prélèvements sur donneur décédé au CHU de Casablanca et de consolider le registre Magredial. Enfin, le Comité consultatif pour la transplantation d'organes humains, dont les membres ont été renouvelés en 2010, a émis plusieurs avis pour la ministre de la Santé.

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.

Vingt-et-une missions d'experts français ont été effectuées en 2010 et 12 professionnels tunisiens ont été invités en France. Trois médecins coordonnateurs du CNPTO ont suivi la formation *Transplant Procurement Management* (TPM) en France et deux chirurgiens, la formation au prélèvement multi-organes.

En juillet 2010, une convention cadre pour un nouveau programme de trois ans (2010-2012) a été signée par le CNPTO, l'Agence de la biomédecine et le service de coopération et d'action culturelle de l'Ambassade de France à Tunis.

Dans le cadre des recommandations du 4^e colloque France-Maghreb, le CNPTO a organisé en septembre 2010 une formation de trois jours d'initiation à la coordination du prélèvement d'organes ouverte aux trois pays du Maghreb : 8 marocains, 8 algériens et 9 tunisiens, médecins et infirmiers, ont participé à cette première formation commune dans laquelle des formateurs de l'Agence de la biomédecine sont intervenus.

Bulgarie

Dans le cadre du projet d'appui au développement de la greffe rénale pédiatrique en Bulgarie, une greffe a été réalisée en avril 2010 à l'hôpital Pirogov de Sofia avec l'aide de l'équipe médico-chirurgicale de l'hôpital Robert Debré. Il est nécessaire de consolider la formation de l'équipe bulgare en lien avec l'équipe française pour qu'elle atteigne son autonomie.

La coopération institutionnelle avec l'agence nationale de transplantation bulgare a repris en 2010. Une délégation conduite par la directrice de cette agence a effectué une visite de trois jours en France en juillet 2010 afin de connaître les activités de l'Agence dans le domaine du prélèvement et de la greffe ainsi que de l'assistance médicale à la procréation.

Les actions de coopération identifiées entre les deux agences sont l'aide à la mise en place de la liste nationale d'attente d'une greffe d'organe et le soutien au développement du prélèvement sur donneur décédé. L'Agence de la biomédecine a effectué à Sofia une mission fin 2010 afin de programmer la coopération pour les deux années à venir et de participer à un séminaire de formation des coordonnateurs du prélèvement.

Par ailleurs, la coopération avec la Bulgarie s'inscrit dans le cadre européen, avec la transposition de la directive « organes » et la mise en œuvre du plan d'action. Des financements par la Commission européenne sont à envisager.

Moldavie

La coopération institutionnelle avec la Moldavie a pu démarrer après la création de l'agence nationale de transplantation de ce pays en juin 2010.

Deux experts de l'Agence ont effectué une mission en juillet 2010 pour aider à la mise en place de l'agence moldave et quatre professionnels moldaves sont venus en France étudier la mise en place d'une banque de tissus et la gestion de la liste d'attente nationale. Un accord de coopération pour une durée de trois ans a été préparé et sera signé en 2011.

Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine fournit une expertise à la Moldavie grâce à un financement de la Commission européenne et à travers le groupe de travail du Conseil de l'Europe pour un projet de formation des pays de la mer Noire.

Autres activités

En 2010 l'Agence a participé à deux réunions 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. Ce réseau piloté par le Centre national de transplantation italien est financé par le ministère de la Santé italien. Il a organisé en 2010 une formation en ligne pour des formateurs de coordonnateurs hospitaliers de plusieurs pays.

L'Agence de la biomédecine a eu des contacts avec l'Égypte et la Turquie pour d'éventuelles coopérations bilatérales.

En avril, l'Agence a participé au séminaire sur la comparaison des systèmes de transplantation en France, aux États-Unis et au Canada organisé par l'ambassadeur de France chargé de la bioéthique et a financé l'invitation de sept experts nord-américains à ce séminaire.

Elle a été sollicitée par l'OMS pour fournir un consultant français expert en législation de la transplantation à la demande du gouvernement de l'Île Maurice.

Elle a également reçu des délégations du ministère de la Santé de Russie et de Belgique, pour leur présenter l'organisation de la greffe et du prélèvement en France. Une délégation de l'Agence de la biomédecine a rencontré à Oslo les autorités sanitaires de Norvège pour connaître le système norvégien de la greffe rénale à partir du donneur vivant.

Enfin, l'Agence a financé le déplacement de deux pays au sommet mondial de la bioéthique qui s'est tenu à Singapour en 2010, à la demande des autorités organisatrices de ce sommet.

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.

L'Agence de la biomédecine s'était dotée en 2009 d'un « conseil de la formation externe » afin d'impulser une stratégie coordonnée de développement de la formation des professionnels. En 2010, elle a repris les bases d'un schéma national de formation des professionnels de santé médicaux et paramédicaux exerçant dans ses champs de compétences, projet qui devrait aboutir en 2011.

Les actions de formation de l'Agence de la biomédecine ont poursuivi leur essor, avec une progression de 20 à 27 % des principaux indicateurs de réalisation : **154 sessions** de formation (128 en 2009), **2 924 participants**, **4 338 journées stagiaires en 2010**.

Plusieurs partenariats engagés en 2009 et 2010 ont permis de créer de nouveaux modules dont l'intérêt auprès des publics ciblés a été confirmé par un taux de participation aux sessions de formation en hausse. En revanche, les formations à la qualité animées par un prestataire extérieur ou encore des formations « métiers » très spécifique en AMP créées en 2009 ont peiné à trouver leur public. La proportion entre les personnels des centres hospitaliers et des centres hospitaliers universitaires qui bénéficient des formations est très nettement en faveur des premiers (deux tiers). Les personnes formées sont essentiellement des infirmiers et des médecins (de l'ordre de 90 %), en proportion équivalente, mais aussi des techniciens d'études cliniques, techniciens de laboratoires, agents des services mortuaires, secrétaires, psychologues ou ingénieurs. Enfin, les formations sur site dans le domaine de la greffe, organisées par les services de l'Agence en

région en partenariat avec les établissements de santé, y compris dans les départements d'outre-mer, drainent toujours un public important.

Par ailleurs, le partenariat avec des universités est intéressant pour mieux faire connaître les réalisations et l'expertise de l'Agence. Ainsi, elle intervient en master de « Sécurité sanitaire et vigilances » pour présenter son organisation et son rôle en tant qu'agence sanitaire ainsi que les spécificités de la biovigilance, la sécurité sanitaire dans le domaine de la greffe, l'AMP vigilance et la qualité.

Faits marquants en 2010 dans le domaine de la greffe

La mise en place en 2010, en partenariat avec l'AP-HP, d'une nouvelle formule de la formation d'adaptation à l'emploi des agents de services mortuaires, qui propose des stages pratiques en chambre mortuaire en plus de l'enseignement théorique, a été perçue très positivement.

Au terme de l'année 2010, la formation internationale à la coordination des prélèvements (*Transplant Procurement Management - TPM*) a bénéficié à la majeure partie des coordinations hospitalières (460 médecins et infirmiers formés). Il a donc été décidé d'organiser dorénavant une seule session annuelle, au lieu de deux, et de reporter les ressources humaines et financières dégagées sur de nouveaux projets.

La seconde session annuelle de l'École francophone de prélèvement multi-organes (EFPMO), formation mise en œuvre en partenariat avec la Société francophone de transplantation, a réuni deux fois plus de participants que la première en 2009. Validant pour la formation professionnelle, ce programme comporte un volet théorique et un volet pratique et vise à harmoniser les pratiques des chirurgiens préleveurs afin qu'une équipe chirurgicale compétente soit présente sur tout lieu de prélèvement sans qu'il soit nécessaire de déplacer une autre équipe pour prélever les organes. Des gains de temps, de sécurité et de coût sont escomptés. La nouvelle formation des chirurgiens seniors a également bénéficié à une cinquantaine de chirurgiens.

L'Agence a mené en 2010 un important travail d'élaboration d'un référentiel « métiers » des coordinations hospitalières de prélèvement. Décrivant les activités du métier et les compétences qui s'y rattachent, il servira de base à une réflexion de l'Agence sur l'adéquation de son offre de formation aux besoins des coordinations. L'Agence a en effet pour objectif de formaliser à terme un parcours de formation des coordinations certifié.

Faits marquants en 2010 dans le domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines

Depuis 2009, les formations dans le domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines ne se cantonnent plus aux professionnels de l'assistance médicale à la procréation (AMP) mais s'adressent également à ceux de la génétique. Le nombre de participants et de journées stagiaires (199 et 254 respectivement) progresse en 2010.

Les formations orientées « métier » dans le domaine de l'AMP (place du personnel médical dans l'accompagnement en AMP ; risques liés à l'utilisation de l'azote liquide ; cadre juridique de l'AMP) n'ont pas trouvé leur public, nécessitant une remise à plat et une analyse des dysfonctionnements.

En revanche, les formations en génétique prennent de l'ampleur. Les ateliers de diagnostic moléculaire de la mucoviscidose,

nouvelle formation organisée en partenariat avec le réseau français des laboratoires de génétique moléculaire, et la formation au management de la qualité dans les laboratoires de génétique attirent un public de plus en plus nombreux. Le succès de cette dernière, organisée en partenariat avec Eurogentest, est sans doute lié à l'obligation de certification de la qualité qui s'imposera à ces laboratoires en 2013.

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 16 000 références d'articles, plus de 1 600 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.

Les formations de l'Agence de la biomédecine en 2010

Domaine du prélèvement et de la greffe

- Formation des chirurgiens seniors (nouvelle). *Formation en région*. N=49
- École francophone de prélèvement multi-organes (EFPMO). N=51
- Formation internationale à la coordination des prélèvements (*Transplant Procurement Management - TPM*). *Formation en région*. N=96
- Séminaire interrégional de sensibilisation des personnels hospitaliers impliqués dans le prélèvement et la greffe (SIPG). *Formation en région*. N=357
- Prélèvement en vue de greffe : tout ce que les réanimateurs et urgentistes doivent savoir. *Formation en région, en partenariat avec les hôpitaux*. N=326.
- Réponses aux questions posées par le prélèvement au bloc opératoire. *Formation centralisée* : N=30. *Formation en région* : N=154.
- Implication des établissements de santé non préleveurs dans l'activité de prélèvement et de greffe d'organes et de tissus. *Formation en région*. N=1067.
- Journée de formation à l'utilisation de Promise (recueil de données de la greffe de cellules souches hématopoïétiques). N=24
- Entretien avec les proches : comment communiquer en situation difficile. N=31
- Formation d'adaptation à l'emploi (FAE) des agents des services mortuaires. *Partenariat avec l'AP-HP*. N=25.
- Banque de tissus à visée de greffe : formation multi-tissus. N=13.
- Prélèvement de tissus. N=11
- Aspects techniques du prélèvement sur mort encéphalique. N=18
- Le droit du prélèvement et de la greffe. N=15
- Deuil, rites et communautés. N=19
- Prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque. N=12
- Journée de formation des techniciens d'études cliniques (TEC). N=92
- Master « Sciences de la vie et de la santé ». N=69
- Prélèvement sur donneur vivant. Annulée (trop peu d'inscrits).

Domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines

- Le cadre juridique de l'assistance médicale à la procréation. N=5
- Ateliers « diagnostic de la mucoviscidose » en génétique moléculaire (nouvelle formation). *Formation en région*. N=72
- Place du personnel paramédical et des sages-femmes dans l'accompagnement en AMP. Reportée (trop peu d'inscrits).
- Risques liés à l'utilisation de l'azote liquide en AMP. Annulée (trop peu d'inscrits).

Qualité

- Audit des coordinations hospitalières de prélèvement : conduite et rédaction des rapports. N=13
- Management de la qualité : modélisation du système AMP. N=7
- Cristal action. *Formation en région*. N=234
- Audit interne des unités de cytophérèse, banques de tissus, unités de thérapie cellulaire, coordinations hospitalières, centres d'AMP. N=6. Auto-évaluation : N=10.
- Eurogentest. N=60
- Pratique de la gestion des risques. Auto-évaluation : N=3

N : nombre de participants en 2010.

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).

2.6 La communication et la promotion du don



Les sujets couverts par l'Agence de la biomédecine, qui se situent tout autant dans le domaine de la santé que de l'éthique, sont particulièrement sensibles pour l'opinion. Pour donner au Parlement et au Gouvernement, au ministère de la santé et à ses services déconcentrés, ainsi qu'aux professionnels de santé, aux médias, aux associations et au grand public une vision claire et précise des enjeux en cause, l'Agence doit répondre à leurs attentes 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), par des pré-tests, auprès du cœur de cible, de tous les documents d'information, qu'ils soient adressés au grand public ou aux professionnels, par des post-tests des campagnes pour mesurer les résultats et en tirer les conséquences et enfin par un suivi approfondi des retombées dans la presse. Ces dernières analyses sont quantitatives et qualitatives, 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, l'Agence anime un réseau d'associations actives dans le domaine de la greffe d'organes et de moelle osseuse et les réunit, outre de nombreux contacts, une fois par an de façon formelle pour un échange d'information sur l'Agence et la communication. 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.

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 développe ainsi des sites thématiques, elle adapte son langage aux différentes cibles comme en témoigne le site sur le don d'organes destiné aux jeunes (www.ledonlagreffeetmoi.com) et actualise très régulièrement tous ses sites.

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. L'Agence 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, qui sont 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. Elle reste vigilante à ce que les journalistes respectent les limites posées par ces derniers. Enfin, autant que possible, elle sensibilise les experts aux contraintes éditoriales des médias et à leur besoin de vulgarisation.

Enfin, l'Agence est très présente dans les colloques qui couvrent les sujets de sa compétence sous l'angle éthique ou médical.

Les sites Internet de l'Agence de la biomédecine

Le site institutionnel www.agence-biomedecine.fr est complété par des sites spécifiques ciblés sur une thématique, un événement ou un public :

www.dondorganes.fr offre une information fiable, illustrée, exhaustive et pratique sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus

www.ledonlagreffeetmoi.com, plus interactif, adapte l'information sur ces mêmes thèmes au public des jeunes de 16 à 25 ans

www.dondemoelleosseuse.fr, pédagogique mais aussi attractif et interactif, répond aux questions du public intéressé par le don de moelle

www.procreationmedicale.fr informe les couples infertiles qui s'engagent dans une démarche d'assistance médicale à la procréation

www.dondovocytes.fr et www.dondespermatozoides.fr apportent une information aux couples qui ont besoin d'un don d'ovocytes ou de spermatozoïdes et aux donneurs éventuels

www.lampmafemmeetmoi.fr, qui regroupe plus spécifiquement des témoignages d'hommes en démarche d'AMP, a vu jour en février 2011

www.etatsgenerauxdelabioethique.fr, ouvert depuis le 16 février 2009, a facilité la connaissance et permis l'expression sur les sujets de bioéthique durant les états généraux de la bioéthique

DON D'ORGANES : UN NOUVEAU DÉPART

En 2010, l'Agence a donné un nouveau départ à sa communication sur le don d'organes en direction du grand public. En effet, si la confiance est stabilisée dans l'opinion, si le message de l'Agence de la biomédecine, basé sur le partage de sa volonté avec ses proches dans le respect de la liberté de choix, est connu et associé à des valeurs positives, pour autant, le nombre de personnes qui transmettent effectivement leur position à leurs proches n'augmente pas (il reste légèrement supérieur à 40 %).

L'Agence a donc, pour la 10^e journée nationale de réflexion sur le don d'organes et la greffe du 22 juin, modifié son message sur le don d'organes en l'orientant sur les bénéfices de la greffe, qui sauve des vies. Ce nouveau message valorise le geste de don tout en continuant à insister sur l'importance de dire son choix à ses proches : « Pour sauver des vies, il faut l'avoir dit ». Forte du climat de confiance envers le don d'organes et la greffe qu'elle a su installer dans l'opinion, l'Agence de la biomédecine sort de sa neutralité et prend position en faveur du don d'organes. Cette initiative a été très bien reçue. Les personnes ayant remarqué la campagne la trouvent unanimement utile et claire et 90 % estiment qu'elle incite à dire son choix à sa famille. Le message a été largement relayé par les médias et l'on observe de leur part une tendance nouvelle à s'engager pour ce message de vie, voire à inciter à agir, au-delà de l'information factuelle.

Parallèlement, l'Agence de la biomédecine poursuit ses opérations de communication en direction des professionnels de santé. En 2010, elles étaient tournées vers les hôpitaux de la région Champagne-Ardenne qui ne sont pas autorisés à prélever des organes, afin qu'ils participent plus systématiquement au recensement des donneurs potentiels dans une dynamique de réseau.

La prévention de l'insuffisance rénale chronique terminale

Pour la première fois en 2010, l'Agence a participé, avec la Société de néphrologie, à l'information des médecins généralistes sur la maladie rénale chronique. En effet, le repérage et le traitement précoces, chez les personnes à risque, de cette affection progressive et silencieuse pourraient, par un suivi approprié des patients, ralentir l'évolution de la maladie vers l'insuffisance rénale chronique terminale et donc réduire *in fine* le nombre de patients qui chaque année sont inscrits sur la liste d'attente d'une greffe de rein. Un document d'information médicale a été envoyé à tous les médecins généralistes et l'Agence envisagera d'élargir ce type d'action à d'autres publics selon les résultats de l'analyse de l'impact de ce premier courrier.

DON DE MOELLE OSSEUSE : CAPITALISATION DANS LA CONTINUITÉ

La 5^e semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle osseuse, avancée désormais en mars, s'est inscrite dans la lignée de la stratégie de recrutement de nouveaux donneurs, centrée sur les outils Internet lancée en 2009. Le site dédié www.dondemoelleosseuse.fr était au cœur du dispositif et tous les moyens de diffusion sur Internet ont été utilisés pour générer du trafic sur ce site et mobiliser les internautes : stratégies de propagation, partenariats avec divers sites Internet, animation Facebook, pages personnelles de mobilisation... Sur ce nouveau support comme sur l'affiche et dans les documents d'information, le message d'incitation au don (« ma chance, c'est vous ») continue de s'appuyer sur une pédagogie soutenue. Il s'agit de lever les peurs liées au prélèvement (douleur, risques opératoires) ainsi que la confusion entre moelle osseuse et moelle épinière et de rappeler l'extrême rareté de la compatibilité entre un receveur et des donneurs potentiels. Un événement dans le métro, organisé avec le soutien d'associations, de l'Établissement français du sang et de CHU, a permis de sensibiliser de façon inattendue le public parisien.

L'écho médiatique de la campagne dépasse les performances des années antérieures dans un contexte pourtant peu propice à ce thème en raison de la proximité de la 4^e semaine de mobilisation, qui s'était déroulée en septembre 2009, ou encore du drame d'Haïti et de la tempête Xynthia. L'approche des rédactions bien en amont a permis d'atteindre le meilleur résultat d'impact éditorial dans la presse écrite depuis la création

de cette campagne, avec en particulier des articles de plusieurs pages dans la presse magazine grand public. La majorité des retombées sont aujourd'hui marquées par une volonté de convaincre de l'importance de ce don et de recruter de nouveaux donneurs, au-delà d'une information factuelle.

L'objectif de cette campagne est atteint pour la communication en nombre de demandes d'inscription adressées aux centres qui inscrivent les donneurs. La collaboration avec l'Établissement français du sang et la cohérence avec les actions qu'il conduit sur le don de sang font l'objet d'une attention particulière pour s'assurer que les centres donneurs puissent remplir leurs engagements. Néanmoins, 16 200 donneurs seulement, et non 18 000, ont été effectivement inscrits.

DON DE SANG PLACENTAIRE : DES CLARIFICATIONS AVANT LA PROMOTION

La communication sur le sang placentaire durant l'année 2010 s'est inscrite dans une logique d'information plus que de promotion du don. Des clarifications dans l'opinion restent en effet nécessaires quant à l'usage et l'utilité du sang placentaire. Dans un contexte médiatique brouillé, en particulier sur la question de la conservation autologue, l'Agence a organisé en début d'année, en partenariat avec les sociétés savantes de greffeurs de cellules souches hématopoïétiques, de gynécologues-obstétriciens et de sages-femmes, une conférence de presse, qui a donné lieu à de nombreuses retombées à caractère pédagogique dans la presse. L'Agence s'est attachée à rappeler et expliciter l'intérêt thérapeutique de la greffe allogénique par rapport à la greffe autologue.

Pour aider les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes à répondre aux questions de leurs patientes, elle leur a fourni un document d'information sur le sang placentaire et a assuré une présence dans les congrès professionnels.

L'Agence a également déterminé sa stratégie de promotion du don, qui accompagnera dès 2011 le développement du réseau français de sang placentaire. Ce réseau fédère des maternités autour de banques de conservation du sang placentaire, c'est pourquoi la communication sera locale ou régionale, autour des réseaux de maternités existants afin de ne pas susciter des demandes de dons de la part de femmes qui accouchent dans une maternité hors réseau et seraient ainsi frustrées dans leur démarche de solidarité.

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION ET DON DE GAMÈTES : DES SUJETS DE SANTÉ ET DES AVENTURES HUMAINES

Initiée en 2008, la communication de l'Agence de la biomédecine sur l'assistance médicale à la procréation (AMP) et le don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) à destination

des professionnels comme du grand public s'inscrit dans la durée. Elle s'attache tout d'abord à installer l'AMP comme sujet de santé dans la société et à humaniser l'appréhension des démarches d'AMP, souvent perçues comme des techniques, tout en déconstruisant les idées fausses. Les messages de l'Agence présentent résolument l'AMP comme des histoires de couples et rappellent qu'elle aide les couples ayant un problème de fertilité à procréer, qu'elle obtient de bons résultats, qu'elle n'est pas toute puissante, que des échecs existent... La seconde ligne directrice de l'Agence consiste à placer le don de gamètes comme composante de l'AMP, car l'information sur le don de gamètes ne peut être efficace que si l'AMP est bien comprise par l'opinion.

La stratégie de l'Agence s'appuie notamment sur Internet et de nombreuses actions visent à accroître la visibilité et la fréquentation de ses sites thématiques sur l'AMP et le don de gamètes, comme l'achat de mots clés et de bannières publicitaires, la mise en ligne d'un site dédié à des témoignages vidéos sur l'AMP, l'enrichissement de la page AMP de Wikipédia, une approche des réseaux sociaux ou l'organisation de chats et forums de discussions. Si l'impact sur la fréquentation des sites dédiés au don est très net quantitativement, la motivation des visiteurs reste cependant à analyser (donner des gamètes ou en recevoir).

Dans un contexte médiatique de révision de la loi de bioéthique où l'AMP et le don de gamètes sont traités sous un angle non pas médical, mais sociétal et souvent polémique, l'Agence s'efforce de délivrer des messages identifiables. Elle a notamment diffusé à la presse en mars 2010 un dossier complet, informatif et pédagogique sur l'AMP (8 fiches thématiques).

Les campagnes sur le don de gamètes se heurtent aussi à l'impossibilité de mesurer leur répercussion sur la mobilisation de nouveaux donneurs, les centres d'AMP ne disposant pas, à l'heure actuelle, d'outils de mesure. L'Agence réfléchit donc avec les professionnels à des indicateurs et un outil de suivi en continu des flux de donneurs.

La communication spécifiquement tournée vers les professionnels de santé s'est poursuivie dans le même temps. Notamment, les affiches et les documents d'information sur le don ont été envoyés à l'ensemble des gynécologues et pédiatres en début d'année et l'espace des médecins traitants sur le site institutionnel de l'Agence de la biomédecine alimenté. L'Agence a également lancé auprès des gynécologues une enquête sur ses outils de communication dont les résultats seront analysés et exploités en 2011.

DES RELATIONS SUIVIES AVEC LES MÉDIAS

Dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique, l'Agence a été sollicitée de nombreuses fois par les journalistes pour préciser ses missions dans chacun de ses champs d'activité. Elle a par ailleurs initié en 2010 des relations avec les blogueurs influents pour que les sujets dont elle doit faire la promotion soient aussi abordés dans les espaces de discussion d'Internet

et sur les réseaux sociaux. En dehors des temps forts de communication lors des campagnes, l'Agence s'efforce de donner de la visibilité à toutes ses thématiques, tout au long de l'année, dans les médias. L'analyse quotidienne interne de la presse nationale lui permet d'identifier les leviers d'actualité offrant des opportunités de prise de parole ou d'éventuels besoins de pédagogie et de clarification dans certains médias.

Afin de dégager des pistes de réflexion en communication sur ces thèmes, elle a également conduit des études sur l'évolution, entre 2009 et 2010, des représentations dans les médias des problématiques du sang placentaire, de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine.

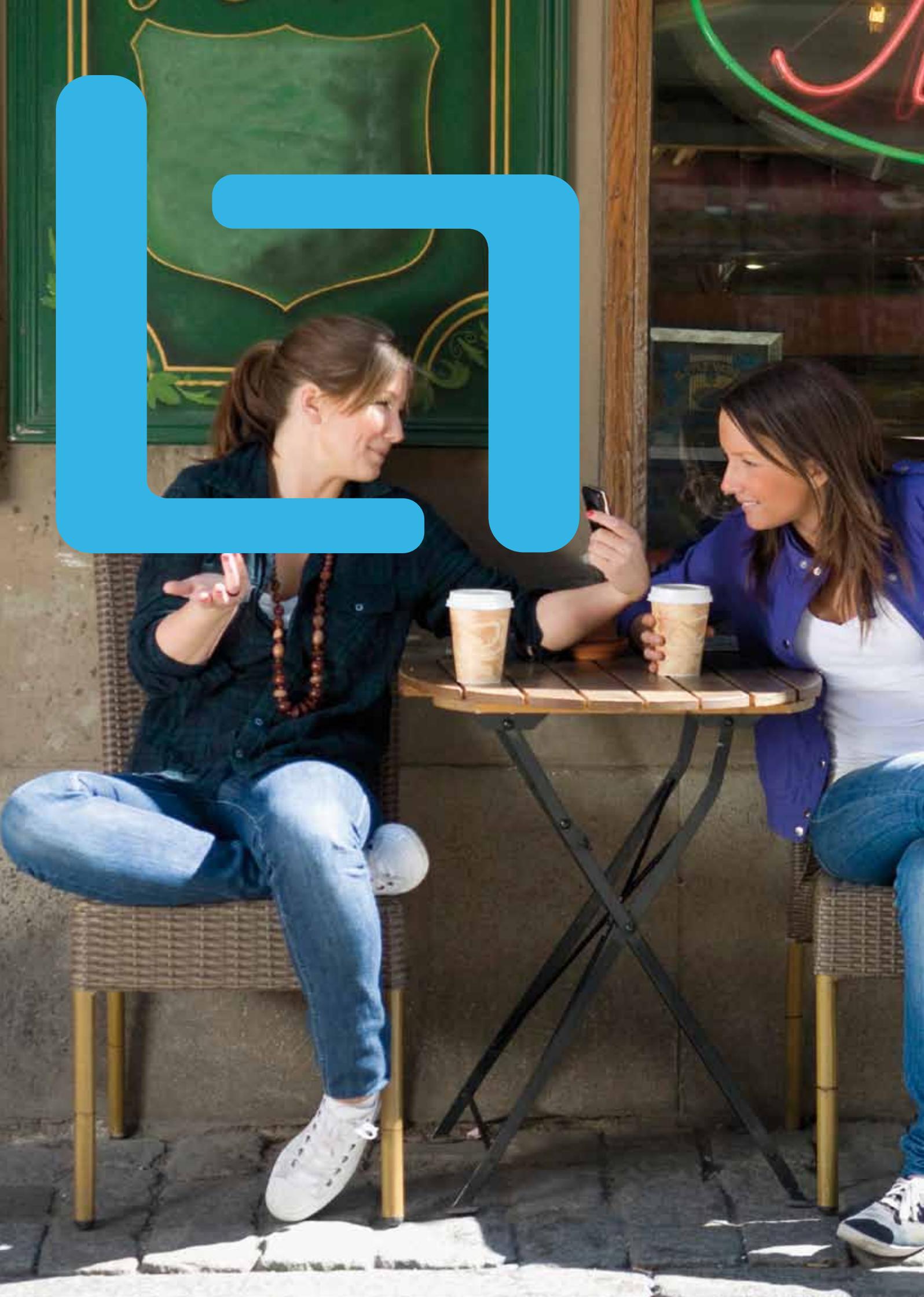
Une collaboration fructueuse avec les associations d'usagers, de malades, de promotion du don ou de personnes en démarche d'assistance médicale à la procréation

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). Les associations, dont les nombreux bénévoles sont très actifs sur le terrain et auxquelles l'Agence fournit des documents d'information, relaient ainsi vers le grand public une information qui s'appuie sur une stratégie et des messages construits avec l'Agence de la biomédecine.

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 moelle osseuse d'autre part. Dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation, les relations sont plus récentes et 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.



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 2010, on citera le plan de financement des banques de sang placentaire, le projet d'avenant prolongeant pour l'année 2011 le contrat de performance 2007-2010, les marchés relatifs aux différentes campagnes de communication (don d'organes, don de moelle osseuse et de sang placentaire, don de gamètes) et des dossiers de déclaration à la CNIL, en particulier une extraction de la base PMSI de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation et une modification relatives aux patients de l'application Cristal.

Le conseil d'administration est composé de 33 membres : représentants des différents ministères de tutelles et établissements publics à caractère sanitaire ainsi que personnalités qualifiées dans les domaines de compétences de l'Agence. Installé le 8 juillet 2008, il est présidé par la professeure Mauricette Michallet. Sa composition est donnée en annexe.

Le mot de la présidente du conseil d'administration, la professeure Mauricette Michallet

Le conseil d'administration, que j'ai eu l'honneur de présider durant 3 années, s'est toujours déroulé dans un climat de confiance, de sérieux et de respect mutuel de ses différents membres. Son rôle centré sur (1) la délibération des orientations générales et stratégiques de l'Agence avec respect du contrat de performance et (2) l'approbation de son budget et des mesures relatives à sa gestion permet au conseil d'avoir une vision globale et synthétique de l'activité de l'Agence renforcée par l'étude du rapport d'activité annuel.

L'ensemble des missions du conseil a rendu les débats au cours des séances riches avec participation active de ses membres et mélange des expertises et des différentes compétences. Le conseil a ainsi participé à un certain nombre de déci-

sions et, parmi les faits marquants au cours de cette dernière année, on peut souligner l'importance de certains d'entre eux au sein des 3 axes principaux de l'Agence.

Dans le domaine de la greffe

En transplantation d'organes :

- Le fonctionnement effectif de la plateforme nationale de répartition des greffons qui a comme objectif principal la recherche d'un équilibre entre équité et efficacité. Cette centralisation de l'activité nécessite des règles strictes de répartition des greffons et qu'un rôle d'appui et d'animation soit assuré en région.
- L'augmentation des prélèvements d'organes reste d'autre part une priorité avec gestion du registre des refus, promotion des prélèvements sur donneurs décédés après arrêt cardiaque et des prélèvements sur donneurs vivants.
- En termes de sécurité, adoption de la directive « organes » européenne relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains qui devront être transplantés et, en perspective, l'élaboration d'axes stratégiques pour donner un nouvel élan à la greffe.

En transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH), plusieurs faits nouveaux avec :

- Le nouveau financement des banques de sang placentaire sur le plan cancer.
- L'intégration du registre Eurocord.
- Et, compte tenu de l'activité d'allogreffe de CSH en croissance exponentielle, il est important que le forfait greffe intègre l'ensemble des nouvelles données notamment intéressant le coût des greffons de sang placentaire afin de ne pas mettre en difficulté les centres greffeurs.

L'Agence doit contribuer à renforcer la sécurité des patients et à améliorer la qualité des greffes depuis le prélèvement jusqu'à la greffe et il faut favoriser en France la formation des différents acteurs aux signalements d'incidents et d'effets indésirables afin de proposer des mesures correctives.

L'Agence doit évaluer les activités de greffe afin de mesurer les bénéfices et les risques associés à cette thérapeutique.

Enfin améliorer l'accès à la greffe c'est aussi disposer de connaissances épidémiologiques sur les filières de soins en amont de la greffe: le programme REIN devrait servir d'exemple à d'autres domaines de la transplantation incluant les greffes de CSH.

Dans le domaine de la procréation, du diagnostic prénatal et préimplantatoire et des examens des caractéristiques génétiques.

- Création d'une commission nationale d'AMP vigilance.
- Signature d'une convention de collaboration avec Orphanet pour l'élaboration du rapport annuel d'activité de diagnostic postnatal en génétique constitutionnelle.

En ce qui concerne la fertilité et le cancer, un état des lieux est programmé dans le but d'informer les professionnels impliqués dans la prise en charge du cancer ainsi que les patients et leurs familles des solutions concrètes de préservation.

Dans le domaine du don de gamètes, l'Agence poursuit la lutte contre le tourisme procréatif et recommande une réflexion entre pays européens afin d'établir des règles communes sur les indications, l'utilisation et les bonnes pratiques liées aux activités d'AMP et de don d'ovocyte en particulier.

Enfin, l'Agence a comme mission de délivrer les agréments des praticiens avec autorisations et avis sur autorisations d'activités.

Dans le domaine de la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires humaines.

- L'Agence est chargée de délivrer les autorisations des protocoles de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humain ainsi que les autorisations de conservation, d'importation ou exportation de tissus ou cellules embryonnaires à des fins de recherche.
- Elle doit assurer le suivi, l'évaluation et le contrôle de ces recherches. Quarante équipes sont maintenant autorisées et en 2010, on a assisté à une forte recrudescence de l'activité de délivrance d'autorisations par l'Agence essentiellement due à un nombre important de demandes de renouvellement d'autorisations arrivant à expiration.

Dans le domaine des cellules souches pluripotentes: plusieurs interrogations concernant la reprogrammation cellulaire qui donne accès aux iPS: ces cellules reprogrammées sont-elles une alternative aux cellules souches embryonnaires? L'autre voie de reprogrammation qui évite les risques inhérents au processus de reprogrammation est la transdifférenciation: quel est son avenir?

La progression de l'utilisation des cellules souches en thérapie cellulaire est lente et concerne essentiellement les CSH, les cellules de la peau et les cellules mésenchymateuses. Il s'agit actuellement d'une véritable entité qui aurait besoin d'une existence propre afin de permettre un vrai développement translationnel et qui concernerait également le développement d'applications thérapeutiques des cellules souches embryonnaires ou ultérieurement des iPS.

3.2 Le conseil d'orientation



Les questions éthiques soulevées par l'utilisation des éléments du corps humain à des fins thérapeutiques se font jour sous la pression conjointe des avancées scientifiques et de la demande de la société. 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.

L'Établissement français des Greffes s'était déjà doté d'une instance de réflexion éthique. Avec la création de l'Agence de la biomédecine en 2005, la prise en compte des aspects éthiques a été renforcée et confiée par la loi (art. L1418-4 du CSP) au conseil d'orientation chargé de veiller à la cohérence de la politique médicale et scientifique de l'Agence au regard des questions d'ordre éthique susceptibles de se poser. Ce conseil de 25 membres comprend des experts scientifiques et médicaux, des représentants d'associations, des personnalités qualifiées, des parlementaires 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.

Le conseil d'orientation rend de nombreux avis préalables 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.

Le conseil a été renouvelé le 7 juillet 2008. Il est présidé par le professeur Sadek Beloucif, chef du service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital Avicenne.

Le mot du président du conseil d'administration, le professeur Sadek Beloucif

La recherche scientifique et l'application de la technologie moderne en médecine ont pu soulever des inquiétudes morales. La nécessité d'une régulation de/pour la science est liée aux conséquences potentiellement graves, globales, ou irréversibles

(ou pouvant avoir un impact sur les générations futures). L'incertitude intrinsèque de la recherche et des activités humaines fait que « nous ne savons pas exactement ce qui pourrait se passer, et nous ne savons même pas ce que nous ignorons »... S'il n'y a pas de domaine interdit dans la science ou dans la poursuite de la connaissance, la conduite des scientifiques et des médecins doit être appropriée. En considérant que les considérations éthiques peuvent être modifiées par les avancées scientifiques mêmes, il est essentiel de pouvoir se reposer sur des principes et valeurs fondamentales. Nous sommes ici à la confluence de la loi et de l'éthique.

Cette dernière guide, accompagne, les avancées médicales qui ne peuvent se résumer uniquement à leurs aspects purement techniques. Une pratique médicale inattentive au cœur des interactions humaines est irrespectueuse de la dignité des patients. À ce titre, les innovations futures devront probablement incorporer une implication devenant très nette des patients à leurs soins, avec en conséquence trois révolutions pour lesquelles les considérations éthiques amplifient la valeur ajoutée des avancées techniques.

La première révolution est liée à l'apparition de nouveaux comportements de la part des patients, groupés en réseaux selon leurs pathologies spécifiques amplifiant et améliorant les échanges entre les associations de patients. Les médecins devront s'adapter à ces nouvelles formes de communication et apprendre à interagir en co-responsabilités avec leurs patients.

La deuxième révolution modifiera les relations entre soignants et soignés. Le paternalisme médical d'antan est dépassé, mais l'autonomie à tout crin, prise comme seul principe éthique l'est également. C'est précisément parce que la médecine est devenue plus technique que le médecin doit apprendre à maîtriser les nouvelles formes de consentement qu'il demande au patient. Comme nous l'avait indiqué le Comité consultatif national d'éthique dans son avis sur les refus de traitements, l'autorisation, l'assentiment, la permission, l'acquiescement, l'approbation, ou l'adhésion, sont autant de concepts proches et différents que de voies nouvelles pour ces relations matures entre les personnes.

La troisième révolution sera sans doute liée à l'influence grandissante des politiques publiques et des contrôles médicaux et financiers de la médecine. La manière de prendre en charge les maladies au meilleur coût rentre dans les préoccupations naturelles de tout acteur de santé. Une espérance de vie accrue, avec son incidence augmentée de dépendances, ou la reconnaissance des avancées d'une médecine prédictive individualisée seront des nouveaux facteurs de tension financière pour notre système d'assurance maladie.

On comprend ainsi que l'attention aux fondements de l'éthique pour de telles questions médicalement sensibles est bien pérenne, dès lors qu'il s'agit de ne pas tomber sous la tyrannie du « comment ? », qui ne considérerait que les aspects techniques d'un problème, pour aborder la question du « pourquoi ? », véritable interrogation sur le sens de nos actions.

La vie sociale inclut la prise en compte d'éléments subjectifs, affectifs, humains, qui complètent les éléments scientifiques plus factuels et techniques. Le débat démocratique ne saurait se réduire en une simple bataille d'arguments entre experts techniques. Le risque de dérive technocratique est toujours présent lorsque les décisions deviennent de plus en plus techniques et complexes et semblent privilégier les instances « d'instruction des dossiers » à celles responsables des prises de décisions. La crainte majeure est que la complexité des décisions à prendre soit telle qu'elle étouffe la responsabilité et la dignité humaine dans une forme nouvelle de déni des droits de l'homme.

La « bonne » façon d'obtenir un consensus sur les décisions à prendre est de l'ordre d'une construction sociale associant données objectives et composantes plus subjectives, qui laisse place à des médiations entre logiques d'efficacité et d'équité. On comprend bien que le respect de ces considérations éthiques de responsabilité soit un véritable engagement citoyen lors de la recherche de la meilleure décision à prendre.

Alors que les demandes de repères éthiques se multiplient, une solution en apparence immédiatement satisfaisante serait l'application de normes éthiques universelles. Mais la recherche des bases d'une telle « éthique universelle » bute sur les risques de ne pas respecter les opinions différentes, ou au contraire de ne s'accorder que sur des principes très généraux.

Compte tenu de cette difficulté, si l'on abandonne un temps l'idéal de l'établissement de normes universelles, la solution passerait-elle par la prise en compte des spécificités culturelles ? En étant optimiste, bien comprises et bien utilisées, ces spécificités peuvent devenir un facteur fécond de meilleure compréhension, et donc de réussite, de questions épineuses de droit ou d'éthique. L'étude d'autres cultures, associée à l'analyse de considérations venues des champs de la sociologie, de l'anthropologie, voire de la psychanalyse peuvent ainsi nous permettre une meilleure compréhension de nos a priori spécifiques. La vision particulière de cette famille du tiers-monde, le comportement individuel ou de groupe de tel village sont-ils si différents de « nous » ? Qu'ai-je à apprendre de ces interactions ?

Cependant, si l'obtention d'un consensus est difficile ou non réalisable, notre commune exigence démocratique fait que nous devons faire fructifier le débat tenu en expliquant les termes et raisons du *dissensus* possible, et le pourquoi des décisions prises. C'est là le minimum du devoir de conformité au processus de délibération démocratique, respectant l'homme, l'individu, le citoyen, dans ses responsabilités et sa dignité. Les principes éthiques du bien vivre ensemble relèvent en effet à la fois du ressort individuel de chacun, mais aussi de la République, garante des droits et devoirs des citoyens pris en tant que groupe.

Dans tous les cas l'État devra protéger sans aliéner, garantir la liberté sans contraindre, et ce dans le respect de la dignité et de la responsabilité individuelle. L'attention aux droits (et devoirs) de l'Homme conduisent à un équilibre, ma liberté, mon autonomie ne se concevant qu'à l'aune du respect dû à l'autre.

Sur ces sujets sensibles, l'obtention d'une adhésion et d'un consensus des citoyens sont donc des éléments clés du « vivre ensemble » de notre société. Si les diversités de parcours et d'opinions conduisent à des implications politiques et culturelles différentes, l'existence d'une culture démocratique respectant ces droits de l'homme est un facteur commun qu'il convient de souligner et valoriser. Elle est en effet garante, *in fine*, d'une décision *politique* de raison associant considérations éthiques et techniques en une alliance thérapeutique entre soignés et soignants.

● **Les principaux avis du conseil d'orientation de 2005 à 2010**

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	Évaluation de la qualité de l'activité des équipes de greffe d'organes
1 ^{er} 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 Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers, 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

AVIS RENDUS PAR LE CONSEIL D'ORIENTATION EN 2010

Les avis du conseil d'orientation sont restitués ci-après :

- Avis sur les modes de valorisation du don et expressions collectives de reconnaissance ;
- Avis sur l'accompagnement des couples en diagnostic prénatal ;
- Avis sur l'utilisation de nouvelles lignées dans le cadre d'un protocole de recherche autorisé ;
- Avis sur la greffe rénale à partir de donneurs vivants ;

Tous les avis du conseil d'orientation sont disponibles *in extenso* sur le site Internet de l'Agence (www.agence-biomedecine.fr), notamment :

- Avis sur le consentement au don d'embryons pour la recherche : approbation des formulaires et du guide d'aide au recueil du consentement au don pour la recherche à destination des professionnels de santé, annexés à l'avis ;
- Avis sur les recommandations des bonnes pratiques en matière d'accueil d'embryons : approbation des recommandations, annexées à l'avis.

LES MODES DE VALORISATION DU DON ET EXPRESSIONS COLLECTIVES DE RECONNAISSANCE

Délibération du 22 janvier 2010

1 – En France la gratuité du don d'organes et des produits du corps humain est un principe fondamental. Le don, par un donneur vivant ou par prélèvement à la suite d'un décès, relève de l'altruisme.

Mais tout don exprime aussi un besoin de reconnaissance. La loi du 6 août 2004, révisant les textes de bioéthique de 1994 a introduit dans le code de la santé publique un article L1233-3 ainsi rédigé :

« Dans les établissements titulaires de l'autorisation mentionnée à l'article L 1233-1, il est créé un lieu de mémoire destiné à l'expression de la reconnaissance aux donneurs d'éléments de leur corps en vue d'une greffe ». Il faut noter que lors de l'adoption de la loi, cette disposition, qui se voulait symbolique, a été introduite en deuxième lecture au Parlement. En première lecture, la version votée indiquait « La reconnaissance de la Nation est acquise aux donneurs ».

2 – Soucieux de connaître la pratique sur ce thème, le conseil d'orientation s'est saisi de la question des modes de valorisation du don et des expressions collectives de reconnaissance. Il s'est posé les questions suivantes. Que faut-il entendre par « lieu de mémoire » ? La pratique a-t-elle effectivement traduit cette expression ? Dans l'affirmative, comment s'exprime le lieu de mémoire tel que cité par le texte ? Quelle est la réalité dans l'application de cette marque de reconnaissance envers les donneurs ?

3 – Le conseil a pu établir son opinion à partir de deux enquêtes menées par ses soins. L'une par des contacts personnels à partir de l'hôpital Necker (AP-HP) et par une conversation avec un chirurgien pionnier de la transplantation. La seconde par interrogations au sein de l'AP-HP de tous les établissements ayant une autorisation d'activité de greffe (au nombre de 10) et de quelques CHU. Certes ces investigations n'ont pas concernées l'ensemble des établissements intéressés (71 au total), mais elles semblent néanmoins assez significatives des initiatives prises ou de l'absence de toute initiative. Des informations utiles ont aussi résulté des débats au sein même du conseil et des données fournies par ses membres.

4 – L'expression de la reconnaissance, lorsqu'elle existe, se traduit de manière diverse. C'est ainsi qu'ont pu être recensés : un lieu de prière faisant aussi office de lieu de mémoire (Bichat – Claude-Bernard, AP-HP) ; tous les 22 juin une exposition de tableaux réalisées en 2004 par un peintre et une classe de 3^e (hôpital Avicenne, AP HP) ; un livre proposé à la dédicace des receveurs et déposé dans la bibliothèque de l'établissement (hôpital Saint-Louis, AP-HP) ; au CHU de Caen, un grand tableau accroché et représentant un foie constitué d'étiquettes de patients ; aux CHU d'Amiens et de Rennes, ainsi qu'à l'AP-HM plantation d'un arbre dans l'enceinte hospitalière en hommage aux donneurs, le CHU d'Amiens ayant ajouté une plaque. Ces arbres, pour certains d'entre eux, ont été plantés à l'initiative de l'association France Adot. Seul un établissement a fourni une petite plaquette portant sur l'information aux familles d'un lieu de mémoire : stèle avec plantation d'un Ginkgo Biloba inaugurée le 22 juin 2006 dans le cadre de la Journée nationale du don d'organes (groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP).

Ces pratiques hospitalières restent néanmoins l'exception. De manière plus générale, aucune initiative n'a été prise en faveur d'une reconnaissance collective. Ainsi, sur les huit établissements de l'AP-HP ayant expressément répondu à l'enquête, six ont reconnu qu'il n'existait aucun lieu de mémoire.

5 – Il semble qu'il existe par ailleurs, hors toute enceinte hospitalière, quelques témoignages de reconnaissance placés en divers lieux. Ainsi il y aurait au jardin du Luxembourg, à Paris, une plaque posée à l'effet de rendre hommage aux donneurs.

6 – **Le conseil d'orientation affirme fortement que la société toute entière doit remercier les donneurs, vivants ou décédés, et leurs familles d'un tel geste.** Ce don appelle une reconnaissance. Celle-ci doit être organisée de la manière la plus large et la plus visible possible. C'est un devoir de notre société d'agir ainsi.

7 – Interrogés à ce propos, les représentants les plus avertis du corps médical se sont exprimés en ce sens, tout en laissant entendre qu'il ne fallait pas donner une surcharge de travail aux praticiens et être vigilant afin que les familles des donneurs ne réclament pas une compensation. Le don reste du domaine total de l'altruisme et de la gratuité.

Dès lors il ne semble pas que puissent être envisagés soit un hommage par une cérémonie spécialement destinée aux donneurs vivant ou décédés, soit un monument érigé à cet effet.

8 – Aussi le conseil d'orientation retient **une double démarche.**

En premier lieu une marque de reconnaissance *a minima* doit être demandée par l'Agence de la biomédecine aux établissements de santé concernés par la greffe. Tout en leur rappelant l'adoption législative d'un lieu de mémoire, il revient à l'Agence de la biomédecine de faire une suggestion d'apposition d'une plaque avec le texte suivant :

« Dans cet hôpital, des vies ont été sauvées grâce à des transplantations d'organes.

Notre reconnaissance va à celles et ceux, de tous âges, qui ont permis ce don.

Le don d'organes, c'est la vie.

Agence de la biomédecine. ».

Ce texte a été testé auprès de médecins. Il a recueilli leurs observations et leur aval. Il a été modifié en fonction des remarques.

Le lieu d'apposition doit être choisi pour une bonne visibilité et un maximum de passage. L'entrée de l'établissement est le plus souhaitable.

9 – Une telle marque de reconnaissance est un geste primordial et indispensable. Il est néanmoins insuffisant. C'est la raison pour laquelle en second lieu, le conseil d'orientation affirme la nécessité d'actions nationales d'envergure. À titre d'exemple peuvent être cités un site Internet d'hommages, ou encore la création d'un jardin dédié aux donateurs, hors de tout milieu de soins (pratique relevée à l'étranger). Ce mode d'expression collective de la reconnaissance doit obéir à quelques principes. Notamment il doit être vivant et non statique.

10 – Sur ces bases, l'Agence de la biomédecine se doit d'intervenir tant auprès des communautés hospitalières concernées par les prélèvements et les greffes que des autorités publiques compétentes, afin **d'inciter fortement à ces démarches**. L'objectif doit être que chaque personne se rendant à l'hôpital puisse tout à la fois prendre conscience de la nécessaire reconnaissance manifestée envers tous ceux et celles qui ont permis une transplantation, et être informée du don d'organes. L'objectif est surtout que chaque citoyen approchant un mode de reconnaissance collective et nationale du don, connaisse mieux le don et appréhende l'altruisme qui caractérise la démarche.

L'ACCOMPAGNEMENT DES COUPLES EN DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Délibération du 28 mai 2010

Les activités de diagnostic prénatal s'entendent des « pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité » (art. L2131-1 du CSP).

L'Agence de la biomédecine délivre les autorisations d'activité des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et exerce le contrôle de leurs activités.

Les 49 CPDPN ont été autorisés pour 5 ans par le ministère

de la Santé à partir de l'an 2000 et c'est dans le cadre de leur demande de renouvellement d'autorisation que la mission d'inspection de l'Agence de la biomédecine a effectué un contrôle sur place de 28 d'entre eux de 2007 à 2009.

Ces contrôles ont permis de vérifier que les CPDPN grâce à leur pluridisciplinarité remplissent les missions qui leur sont confiées par l'article R2131-10-1 du CSP, même si les conditions de leur fonctionnement et les stratégies mises en place peuvent varier d'un centre à l'autre.

La publication en 2009 sur le site de l'Agence des « Recommandations professionnelles de l'Agence de la biomédecine pour le fonctionnement des CPDPN » a permis d'homogénéiser les fonctionnements et les règlements intérieurs en coordination avec la fédération des CPDPN. Ces recommandations devront être complétées par les principaux éléments d'information à apporter aux femmes sur le fonctionnement du centre et notamment sur la possibilité de rencontrer l'équipe pluridisciplinaire ou de bénéficier de consultations spécialisées en génétique, imagerie, obstétrique ou pédiatrie. Devraient être exposées les modalités de rendu du diagnostic ou de l'avis de l'équipe pluridisciplinaire au médecin traitant ou directement à la patiente, leur portée et leurs conséquences pour l'orientation de la femme vers un service adapté à la prise en charge thérapeutique du fœtus ou du nouveau né. Cet avis ou ces conseils d'orientation doivent faire l'objet d'un dialogue entre la patiente ou le couple et le médecin traitant ou le professionnel mandaté par le CPDPN pour que la décision prise par la patiente pour sa prise en charge soit libre et éclairée. Lorsqu'une interruption médicale de grossesse est justifiée par la gravité de l'affection du fœtus, une attestation est établie par deux médecins de l'équipe permettant à la femme d'en faire la demande si elle le souhaite, après un délai de réflexion raisonnable et la possibilité de recueillir d'autres avis. Les différentes possibilités et modalités de prise en charge, que la patiente demande ou non une interruption de grossesse, doivent lui être exposées.

Les progrès scientifiques, diagnostiques et thérapeutiques en médecine fœtale et périnatale ainsi que la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21, entraînent une importante augmentation de l'activité (14 % de dossiers en plus entre 2006 et 2007, soit plus de 28 000) alors que le nombre d'interruptions médicales de grossesse reste stable autour de 6 600 par an.

Les interruptions tardives sont le plus souvent liées à des indications échographiques, de bonnes pratiques échographiques et le développement des marqueurs sériques maternels devraient améliorer la précocité des diagnostics.

Les récentes modifications du code civil ont permis aux équipes de mieux adapter l'accompagnement nécessaire des femmes après une interruption tardive, spontanée ou médicale, de grossesse et plusieurs centres ont développé une réelle expertise dans l'accompagnement des deuils.

Dans tous les cas le surcroît d'activité ne devrait pas se faire au détriment de l'accompagnement des patientes et des couples.

L'annonce aux patientes ou au couple du diagnostic, l'information sur les avis et conseils de l'équipe pluridisciplinaire, le recueil des consentements pour les examens ou les actes

diagnostiques ou thérapeutiques nécessitent une motivation, une formation et une disponibilité du personnel au même titre que l'efficacité des actes techniques. La prise en compte du désarroi et de la souffrance psychologique reste une préoccupation importante.

Enfin, certains examens essentiels pour informer les familles et assurer les grossesses suivantes ne bénéficient pas d'un financement égal selon les régions ou les situations, notamment lorsqu'il s'agit d'actes en B hors nomenclature (BHN) de fœtopathologie ou d'examens génétiques pour des patientes suivies dans le secteur privé ou en dehors du centre lui-même.

Le conseil d'orientation, au vu de la synthèse des inspections réalisées par la mission d'inspection de l'Agence et des données d'activité de diagnostic anténatal souhaite sensibiliser les CPDPN, les agences régionales de santé (ARS) et la direction générale de l'offre de soins à l'importance de la qualité de l'accueil, de l'information et de l'accompagnement des patientes et des couples et attirer leur attention sur l'importance de développer des filières de soins selon les diverses situations des patientes qui se confient aux CPDPN.

Pour améliorer l'accessibilité et le service rendu par les CPDPN, le conseil d'orientation recommande :

1 - Le développement de l'information du public et des professionnels par l'hôpital, les services de la protection maternelle et infantile et le réseau de périnatalité sur les missions et les modes d'utilisation des CPDPN. La publication des règlements intérieurs et une page spécifique sur les missions et l'accès aux centres sur le site Internet des hôpitaux et des ARS est un exemple à diffuser. La mise à disposition des couples d'un document d'information précisant notamment les conditions de fonctionnement propres au centre, les documents recueillant les consentements nécessaires, les possibilités de consultations et d'entretiens individuels auprès du médecin coordinateur, des différents spécialistes de médecine fœtale et pédiatrique, du généticien, de la sage femme et du psychologue.

2 - L'amélioration de l'accessibilité des centres en les démultipliant en fonction de leur activité et de leur répartition géographique. Les ressources qualifiées étant limitées ce but ne peut être atteint que par une mutualisation inter-établissements publics et privés des compétences et des spécialités, l'information des centres, la numérisation des données et la généralisation des vidéoconférences.

3 - La définition d'une politique volontariste de collaboration des centres avec les réseaux de périnatalité, les professionnels, en particulier les médecins traitants et les établissements prenant en charge les femmes enceintes. Devrait ainsi se mettre en place des réseaux et filières de soins permettant une prise en charge continue des femmes du dépistage jusqu'à l'accouchement.

4 - L'évaluation annuelle des activités des CPDPN dans le cadre de la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21. Celle-ci pourra prendre en compte le rapport annuel d'activité adressé à l'Agence de la biomédecine mais également les données des réseaux de périnatalité et des organismes de formation des échographistes obstétricaux. Cette évaluation sera à rappro-

cher des informations recueillies sur l'évolution du nombre de femmes ayant bénéficié d'un dépistage combiné, du nombre d'amniocentèses et de choriocentèses, du nombre de dépistages non confirmés par le diagnostic et du nombre de naissances d'enfants trisomiques en fonction de l'âge maternel.

5 - Le soutien par les pouvoirs publics de la fédération des CPDPN dans ses rôles de coordination, d'homogénéisation des pratiques, et de définition des différents parcours de soin du dépistage au diagnostic échographique et biologique et au traitement jusqu'à l'accouchement.

6 - La mise à disposition effective par les directions hospitalières des crédits de missions d'intérêt général et d'actions de contractualisation (MIGAC) destinés aux CPDPN et un contrôle de leur utilisation par les agences régionales de santé.

Ce financement doit permettre notamment :

- le renforcement des secrétariats, indispensable au fonctionnement ;
- le recrutement des conseillers en génétique (art. L1132-1 et R2131-12 du CSP) en tenant compte de la valeur ajoutée que représente une formation préalable de sage femme ;
- la promotion de la formation continue des professionnels et notamment des échographistes obstétricaux.

UTILISATION DE NOUVELLES LIGNÉES DANS LE CADRE D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE AUTORISÉ

Délibération du 28 mai 2010

1. L'Agence de la biomédecine, en s'appuyant sur les travaux de son conseil d'orientation et compte tenu de l'expérience acquise sur les dossiers déjà instruits, avait souhaité préciser en 2008 les conditions de dépôt des dossiers de demandes d'autorisation de protocole de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires. En outre, l'Agence a mis en place une information annuelle du conseil d'orientation sur l'utilisation des lignées de cellules souches embryonnaires humaines.

À cette occasion la notion de « modification substantielle », présente dans le décret du 6 février 2006, avait été précisée. Vous trouverez ci-joint la procédure du 10 janvier 2008 relative aux modifications substantielles d'un protocole de recherche déjà autorisé. Cette procédure avait été à l'époque diffusée à l'ensemble des équipes autorisées. Elle est également disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr).

Toute modification d'un protocole de recherche autorisé doit ainsi être systématiquement déclarée auprès des services de l'Agence, par courrier ou par message électronique.

En effet, l'importance ou la nature des modifications intervenant au cours de la mise en œuvre des protocoles peut constituer une modification substantielle et justifier le dépôt d'un nouveau dossier de demande d'autorisation (art. R2151-9 du CSP). Dans cette hypothèse, un nouveau dossier de demande d'autorisation doit être déposé auprès de l'Agence et ce dernier

sera examiné dans les mêmes conditions que la demande initiale. Si tel n'est pas le cas, seules les informations techniques permettant de tenir à jour le dossier devront être communiquées.

Les demandes de modification mettant en cause les conditions initiales d'autorisation telles qu'elles sont énoncées par le législateur (art. L2151-5 du CSP) sont considérées par nature comme substantielles. En tout état de cause, il revient à l'Agence de déterminer si une modification présente un caractère substantiel ou non.

2. L'Agence est informée, à l'occasion des rapports annuels d'activité notamment, de l'état d'avancement des recherches impliquant l'utilisation de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires, autres que celles mentionnées dans le dossier de demande d'autorisation initial. Dans ce cadre, deux hypothèses peuvent en effet être envisagées :

- elles souhaitent importer de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires. Elles déposent alors un dossier de demande d'autorisation d'importation de nouvelles lignées qui sera examiné dans les conditions prévues par le code de la santé publique (art. L2151-6) ;
- elles souhaitent utiliser des lignées de cellules embryonnaires déjà présentes sur le territoire national, dans la mesure où elles ont déjà fait l'objet d'une autorisation d'importation délivrée à une autre équipe de recherche autorisée, ou elles ont été dérivées à partir d'embryons dans le cadre d'un protocole de recherche également autorisé par l'Agence.

Le changement d'utilisation d'une lignée par une équipe autorisée doit être systématiquement déclaré aux services de l'Agence avant son utilisation. Au regard de la procédure adoptée par le conseil d'orientation en 2008, il ne s'agit pas d'une modification substantielle.

Le conseil d'orientation recommande en premier lieu que les responsables des protocoles de recherche sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires et autorisés par l'Agence de la biomédecine ne puissent utiliser de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires qu'à la condition que l'Agence de la biomédecine soit informée de façon anticipée de ce transfert ou de cette nouvelle utilisation.

Afin d'améliorer la traçabilité des lignées de cellules embryonnaires faisant l'objet de protocoles de recherche et d'assurer le respect des conditions éthiques fixées par le législateur, le conseil d'orientation propose que la directrice générale de l'Agence de la biomédecine adresse un courrier à l'ensemble des équipes autorisées, destiné à leur rappeler la procédure adoptée en 2008.

Le conseil d'orientation recommande en second lieu que, s'agissant du changement des lignées de cellules souches embryonnaires humaines utilisées dans le cadre d'un protocole autorisé, cette déclaration de modification, préalable à toute utilisation dans le cadre d'un protocole autorisé, soit accompagnée :

- d'une convention avec l'équipe de recherche française qui a importé la lignée que l'équipe souhaite utiliser dans le cadre de son projet, en précisant que le transfert devra être effectué d'un centre de conservation autorisé par l'Agence à un autre centre de conservation autorisé ;

- d'une demande d'autorisation d'importation de lignées de cellules embryonnaires, conformément au modèle de dossier disponible sur le site Internet de l'Agence, dans le cas où l'équipe de recherche ne souhaite pas utiliser les lignées déjà importées et présentes sur le territoire national pour un autre projet de recherche, ou que ces lignées ne sont pas disponibles en France.

LA GREFFE RÉNALE À PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

Délibération du 8 octobre 2010

Remarque liminaire : une réflexion spécifique à l'organe rein

Le rapport bénéfice-risque des greffes à partir de donneurs vivants varie fortement selon l'organe concerné.

Les risques encourus par le donneur de foie et *a fortiori* par le donneur de poumon restent importants au regard des bénéfices attendus pour le receveur, puisque les résultats de ces greffes sont en deçà de ceux des greffes réalisées à partir de donneurs décédés. Pour ces raisons, et à l'exception de la greffe hépatique pédiatrique, la pratique de ces greffes est désormais marginale en France.

Il en va tout autrement pour le rein, le risque pour le donneur demeurant très faible, à la fois à court, moyen et long terme, et les résultats pour le receveur se révélant très sensiblement supérieurs à ceux des greffes réalisées à partir de donneurs décédés.

Ces éléments, associés au fait que le rein est l'organe pour lequel la pénurie est la plus importante et va en s'accroissant, ont incité le conseil d'orientation à consacrer sa réflexion de manière exclusive à la greffe de cet organe, qui représente à l'heure actuelle plus de 60 % des greffes réalisées en France chaque année et concerne plus de 80 % des patients en attente.

Le rein est souvent perçu comme un organe un peu moins « vital » que les autres, puisque la dialyse permet une survie prolongée. Cependant, cette survie s'obtient au prix de conditions de vie très difficiles, avec une qualité de vie diminuée de 60 %¹ par rapport à celle de la population générale. De plus, le pronostic de la dialyse reste extrêmement sombre, la durée médiane de survie des patients démarrant ce traitement, en l'absence de greffe, étant inférieure à 5 ans².

Toutes les études nationales et internationales montrent que la greffe rénale, lorsqu'elle est possible, est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale (IRT). Elle améliore très sensiblement la qualité de vie des patients, et accroît leur espérance de vie³.

1 http://www.invs.sante.fr/publications/2008/insuffisance_renale/index.html

2 Rapport REIN 2008

3 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting greffe, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1725-30

Il est également important de remarquer que l'allongement de la durée d'attente, corollaire du déséquilibre croissant entre besoins de greffe et possibilités actuelles, n'est pas sans conséquences : plus l'attente augmente et plus elle compromet les chances de succès de la greffe à venir⁴.

Enfin, la greffe est un traitement économiquement efficace, puisque son coût pour l'assurance maladie est très inférieur à celui de la dialyse⁵.

Aux économies directes en matière de santé il convient d'ajouter les gains sociaux et humains indirects : un patient greffé peut reprendre une vie pratiquement normale, avoir des activités socioprofessionnelles, tandis que la dialyse est souvent synonyme d'invalidité (les patients étant confinés à leur machine de dialyse pendant en moyenne 4 heures, 3 fois par semaine), de recours aux *minima* sociaux, à des dispositifs de dépendance, etc.

Introduction

Les questions éthiques posées par les greffes à partir de donneurs vivants sont nombreuses et bien connues. De multiples travaux leur sont depuis longtemps consacrés, notamment à l'occasion des révisions successives de la loi de bioéthique. Ces questions ont notamment trait au risque encouru par le donneur, individu en bonne santé qui va subir une intervention chirurgicale au bénéfice d'un tiers, ce qui constitue une brèche inédite au *primum non nocere*. S'ajoute, d'autre part, la préoccupation importante et légitime que constitue, en particulier pour le législateur, le risque de « dérives » : réalité de l'altruisme des donneurs, marchandisation, pressions exercées, gestion de la « dette morale » des receveurs envers leurs donneurs...

Cependant d'autres questions, tout aussi importantes, sont moins souvent posées alors que leur enjeu éthique et pratique se révèle majeur.

Dans un contexte où la pratique des greffes rénales à partir de donneurs vivants est désormais largement acceptée et rend un immense service tant aux receveurs qu'à la collectivité, pour peu qu'elle soit encadrée par des réglementations conformes à nos valeurs éthiques, il semble légitime et nécessaire de s'intéresser d'une part, aux motivations des donneurs vivants et donc à la possibilité d'étendre leur cercle, et d'autre part, à la protection et aux droits qui devraient leur être reconnus.

Les valeurs éthiques qui animent les donneurs vivants ne sont aujourd'hui considérées que comme des éléments à l'appui de leur bon état de santé mentale et d'aptitude au don. Elles font rarement l'objet d'une exposition publique, d'une valorisation, sans être réellement prises en compte dans les débats des théoriciens.

Aux antipodes des caricatures qui en célèbrent l'altruisme, la générosité ou la dimension sacrificielle, elles sont très simples, presque évidentes. Se présente la possibilité de porter assistance à un proche, de lui permettre, en échappant à un traitement lourd et astreignant, de retrouver une vie normale et un état de santé largement amélioré. Un acte élémentaire de solidarité en somme, assorti du sentiment très particulier de pouvoir contribuer par son action à améliorer drastiquement l'état de santé de quelqu'un « qui compte ». Peu de maladies offrent cette opportunité de jouer un rôle actif et décisif dans la maladie de l'autre. Et ce faisant, de se donner toutes les chances d'échapper soi-même à ses conséquences, souvent dramatiques, sur le quotidien de sa propre existence.

Ainsi, les donneurs vivants, qui ne sont ni des victimes ni des suspects, demandent-ils simplement à être reconnus dans leur désir légitime et profondément éthique de cesser d'être des spectateurs impuissants ou des « aidants naturels », pour devenir des acteurs de guérison. Dès lors que leurs motivations sont bien telles pourquoi ne pas en étendre le cercle ? Et, s'ils sont bien des « acteurs de guérison », comment définir leur statut et garantir leurs droits ?

Enfin, si les greffes rénales à partir de donneurs vivants sont bien une composante légitime et nécessaire de l'activité de greffe en France, comment ne pas se préoccuper des inégalités d'accès des patients à ce type de greffe ? Cette question implique une réflexion sur l'information des patients et de leurs proches comme de la société dans son ensemble sur cette possibilité thérapeutique.

Ainsi, sous condition des garanties éthiques nécessaires, la reconnaissance de la greffe rénale à partir de donneurs vivants passe-t-elle par l'affirmation d'un certain nombre de principes : le droit de donner, le droit d'être accompagné en tant que donneur et, enfin, le droit d'être informé sur cette forme de don.

À l'occasion du réexamen par le législateur de la loi de bioéthique et de la réflexion collective destinée à donner un nouvel élan à la greffe, menée par l'Agence de la biomédecine à la demande de la ministre de la Santé, cet avis a donc pour objectif principal de formuler des propositions d'améliorations concernant la greffe rénale à partir de donneur vivant.

Préambule : doit-on favoriser le développement de la greffe rénale à partir de donneurs vivants ?

Historiquement, la France a de fait privilégié les prélèvements à partir de donneurs décédés et considéré comme subsidiaire le recours à des greffons provenant de donneurs vivants.

Les raisons de ce choix sont nombreuses. Elles trouvent leurs origines dans l'éthique des professions médicales qui fait du *primum non nocere* une règle d'or, mais aussi sans doute dans les conceptions que nous nous faisons du corps et du rapport au corps, du principe de précaution et des relations entre les personnes. Bien que le principe de subsidiarité ne soit inscrit dans aucun texte, il reste profondément ancré dans la pratique médicale et dans les comportements. La convergence de toutes

4 Mange KC, Joffe MM, Feldman HI, *Effects of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors*, New England Journal Medicine, 2001, n° 344, p. 726-731

5 Données CNAMTS 2008. Point d'Information CNAMTS du 9 mars 2010 *L'insuffisance rénale chronique : situation actuelle et enjeux*

ces réticences se traduit au final par un faible développement de ce type de greffe, au regard des pratiques internationales.

Un des arguments fréquemment évoqués est la crainte que le développement de cette activité ne se fasse au détriment du prélèvement sur donneurs décédés. Cependant, dès lors que l'activité de prélèvement *post mortem* est préalablement organisée et fonctionne de manière satisfaisante, il n'existe pas d'exemple de pays où le développement des greffes à partir de donneur vivant ait entraîné un déclin du prélèvement sur donneurs décédés. Au contraire, de nombreux pays de tailles très diverses, comme les États-Unis, la Norvège ou l'Autriche, sont parvenus à mettre en place une complémentarité particulièrement efficace entre ces deux activités.

• Taux de greffes rénales par million d'habitants en 2009

Pays	À partir de donneurs décédés	À partir de donneurs vivants	Total
Norvège	39,0	21,6	60,6
États-Unis	35,4	20,8	54,3
Espagne	45,2	5,0	50,2
Autriche	39,0	8,3	47,3
France	40,7	3,5	44,2

Dès lors, le contexte de pénurie d'organes croissante à laquelle les patients sont confrontés, conjugué aux excellents résultats qu'ils peuvent attendre de ces greffes, doit amener à s'interroger sur le bien-fondé du maintien de cette subsidiarité.

En effet, dès lors que la pratique des greffes rénales à partir de donneurs vivants est encadrée de manière satisfaisante et que les inquiétudes sur le devenir des donneurs sont levées, la limitation de son accès non seulement ne se justifie plus, mais devient difficilement défendable puisqu'elle porte préjudice à des patients de plus en plus nombreux à attendre un greffon, en restreignant gravement leurs chances d'être greffés.

1. Élargir le cercle des donneurs : apporter des réponses à des situations spécifiques

a. Extension du cercle aux personnes « affectivement proches »

On peut s'interroger sur le bien-fondé de la définition actuelle du cercle des donneurs vivants.

La loi énumère dans un grand détail les liens de parenté licites entre donneur et receveur, dans le cadre familial et impose une durée minimale de vie commune pour les conjoints ou concubins. Or cette énumération, qui omet certains liens de parenté (par exemple beaux-parents, beaux-frères, belles-sœurs...) exclut *a fortiori* la possibilité d'un don entre deux personnes ayant des liens affectifs forts, dans le but d'éviter tout risque de marchandisation.

Cependant, la proximité affective ne peut-elle pas parfois être plus grande, par exemple, entre des amis très proches qu'entre cousins ? D'autre part, l'établissement d'une liste aussi précise

et rigide de ceux qui ont le droit de donner ne contribue-t-il pas à faire peser sur eux une pression spécifique ?

Enfin, cette limitation n'est-elle pas tout particulièrement pénalisante, pour des patients n'ayant pas de famille ou pour ceux dont la pathologie est d'origine génétique et dont les familles sont très largement atteintes ? Pourquoi, dans de telles situations, ne pas envisager de permettre à ces malades de bénéficier du don d'un membre de leur entourage amical ?

Du point de vue des donneurs potentiels, mais « non autorisés », l'interdiction qui leur est faite leur apparaît difficilement compréhensible. Dès lors qu'ils apprennent les motivations qui ont conduit le législateur à faire ce choix, qui met en question la réalité de leur altruisme, beaucoup les perçoivent comme une suspicion illégitime, voire comme une injustice.

Un assouplissement de la loi, tout en prévenant la crainte de dérives potentielles, permettrait de soulager ces tensions éthiques importantes, les précautions prises étant déjà efficaces au regard de la réalité du risque. L'encadrement très important dont fait l'objet cette activité en France (vigilances conjointes des équipes médicales⁶, du comité donneurs vivants⁷, du magistrat du tribunal de grande instance (TGI)), apporte en effet des garanties importantes. Différents travaux sont du reste venus confirmer que les cas de résidents français ayant recours à des greffes réalisées à l'étranger dans des conditions sortant de la légalité sont marginaux (quelques unités chaque année) et concernent à ce jour exclusivement des malades étrangers qui retournent vers leur pays d'origine⁸ pour y être greffés.

Au plan international, une démarche commune de lutte contre le trafic d'organes et le tourisme de greffe (Déclaration d'Istanbul⁹) est en place depuis 2008 et apparaît rassurante quant à l'évolution des pratiques. L'Organisation mondiale de la santé a également édicté en 2009 des principes directeurs sur la greffe stipulant notamment que l'attribution des organes respecte des critères cliniques et des normes éthiques et qu'elle ne soit pas dictée par des considérations financières ou autres.¹⁰

Une certaine souplesse pourrait ainsi être apportée dans notre pays pour des situations spécifiques, par exemple celles de donneurs potentiels non apparentés à leurs receveurs mais pouvant faire la preuve de la réalité de leur lien affectif. Les procédures de contrôle des motivations du donneur vivant au cours de son parcours permettraient aisément aux comités donneurs vivants d'accorder des dérogations à des personnes « affectivement apparentées » aux receveurs, dont ils auraient pu vérifier de manière approfondie la réalité des motivations.

6 Avec notamment leurs règles de bonnes pratiques, comme les « *Recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneur vivant* », publiées sous l'égide de l'Agence de la biomédecine, de l'ACHBT, de l'Afuf, l'Afu, la Sfar, la SFT et de la société de néphrologie, Medi-Text, Paris, 2009 (370 pages)

7 Établis par la loi de bioéthique de 2004, les « comités d'experts donneurs vivants » sont chargés de garantir la protection du donneur et d'autoriser le prélèvement. Ces comités (où ne siègent pas que des médecins) reçoivent le donneur et vérifient qu'il a bien mesuré les enjeux et les risques de l'opération pour lui et qu'il n'a subi aucune pression pour faire ce don.

8 M. Le Quintrec. *Le Trafic d'organes : état des malades greffés dans le cadre d'un trafic, devenir des donneurs « rémunérés », Réflexions éthiques sur la pénurie d'organes en Europe*, 2010

9 Disponible sur <http://www.agence-biomedecine.fr/article/222>

10 Disponible sur http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_15-fr.pdf

Il convient de souligner qu'un tel dispositif n'aurait pas pour conséquence de contribuer fortement au développement des greffes à partir de donneurs vivants. Il permettrait en revanche d'apporter des solutions à certaines situations individuelles.

b. Les dons croisés

Cette pratique permet un don croisé simultané entre deux « couples » donneur-receveur, lorsque le don n'est pas possible au sein de chaque couple en raison d'une incompatibilité immunologique. Elle rompt le lien direct entre donneur et receveur, nécessite une organisation technique rigoureuse et soulève des questions éthiques spécifiques. Cette possibilité de recourir à des dons croisés, impliquant deux « couples » donneur-receveur (ou plus), représente cependant incontestablement une solution pour rendre possibles des greffes actuellement irréalisables en raison d'incompatibilités biologiques. Pour peu qu'elles soient effectuées dans le cadre de l'anonymat et que l'appariement entre les « couples » veille à préserver l'équité entre les receveurs, cette pratique devrait être encouragée.

Il faut cependant, là aussi, rappeler que les dons croisés ne représenteront vraisemblablement que quelques greffes chaque année, notamment en raison de la lourdeur organisationnelle liée à leur mise en œuvre. Ils ne sauraient donc être considérés comme moyen de développer quantitativement la greffe rénale à partir de donneurs vivants, mais constituent une réponse pertinente à certaines situations spécifiques.

2. Statuts, droits et reconnaissance des donneurs vivants

Ni patients, ni soignants, les donneurs vivants sont des auxiliaires singuliers et altruistes de soin dont le statut reste à inventer. Ils témoignent fréquemment de la lourdeur administrative et des difficultés auxquelles ils ont été confrontés tout au long de leurs parcours. Ce ressenti négatif devrait constituer une préoccupation éthique et sociétale de premier plan.

a. Accompagnement et prise en charge au moment du don d'organe

Si les étapes menant au don sont nombreuses, tant au plan médical (le bilan pré-don se doit d'être très complet pour dépister tout risque éventuel susceptible de contre-indiquer le don) que réglementaire, elles gagneraient manifestement à être mieux organisées et articulées.

Le parcours médical pourrait souvent être optimisé et mieux coordonné de manière, par exemple, à ce que les différents examens soient regroupés et réalisés par des professionnels de santé sensibilisés et informés.

La disponibilité systématique d'un(e) professionnel(le) de santé dédié(e) à cette mission d'accompagnement, d'organisation et de coordination ne peut qu'être vivement souhaitée. Ces postes dédiés à l'activité de greffe à partir de donneurs vivants – souvent attribués à des infirmier(e)s – n'existent à l'heure actuelle que dans quelques équipes en France. Pourtant, leur rôle est essentiel, dans l'optique d'un développement de

cette activité, tant pour les équipes (gestion de procédures lourdes et complexes au plan médical comme administratif) que pour les donneurs vivants (prise en charge, information, accompagnement, avant, pendant et après le don).

Un « **guide de bonnes pratiques de prise en charge administrative des donneurs vivants** » pourrait être établi et distribué auprès des établissements, des équipes et des donneurs vivants.

Une **charte du donneur vivant** pourrait être instaurée, à l'instar de la charte de la personne hospitalisée.

Au plan réglementaire, force est de constater que le passage devant le magistrat du TGI est fréquemment vécu par les donneurs comme une formalité un peu lourde et redondante avec l'audition par le comité donneurs vivants. Elle se traduit par un accueil parfois formel au tribunal, avec une logique administrative visant à « s'assurer que le consentement du donneur est libre et éclairé », alors que pour le donneur vivant la charge émotionnelle est très forte. Les comités donneurs vivants bénéficient heureusement de temps, d'expérience et de moyens pour accueillir le donneur, établir un dialogue et s'assurer de la liberté de son choix. Une démarche plus « intégrée » ne pourrait-elle pas se substituer à ce dispositif, prévoyant par exemple que le président du TGI (ou un magistrat désigné par lui) puisse assister aux auditions des comités donneurs vivants ? Une telle modification permettrait de regrouper en une unité de lieu et de temps l'audition du donneur par le comité, le recueil de son consentement (dans des conditions améliorées) et la délivrance de l'autorisation par le comité.

C'est au plan administratif et financier que les difficultés semblent les plus aiguës.

Aux termes du décret du 11 mai 2000, traitant de la prise en charge des frais de prélèvement, le don d'un organe devrait en effet se traduire par une neutralité financière complète pour le donneur.

Le décret 2009-217 du 24 février 2009 prévoit que la prise en charge incombe désormais à l'Assurance maladie du donneur mais omet la possibilité qu'il ne relève pas d'une couverture sociale en France.

Dans la pratique, la gestion de cette prise en charge reste dévolue aux établissements de santé et demeure très hétérogène et souvent insatisfaisante. Au mieux, les donneurs rencontrent des difficultés considérables pour faire valoir leurs droits et les délais de remboursement sont souvent très longs ; au pire ils sont pénalisés financièrement, particulièrement en ce qui concerne les frais indirects, comme les pertes de salaires, les coûts de transports, ou certains débours directement liés au don, comme les frais de garde d'enfant. De telles difficultés apparaissent incompatibles avec la portée du geste accompli par ces donneurs et avec l'exigence d'exemplarité de prise en charge qui devrait l'accompagner.

Enfin, la possibilité de complications ou d'accident médical, au décours du prélèvement ou à plus long terme, même si elle est très peu probable, ne peut être exclue. Il convient donc de s'interroger sur les modalités de prise en charge et d'indemnisation des donneurs rencontrant de telles situations.

b. Prise en charge dans la durée

Au plan de l'Assurance maladie, il conviendrait d'assurer aux donneurs vivants une prise en charge à 100 % pour l'ensemble des frais médicaux liés au don, sans limitation de durée et sans condition de gravité. Un **statut spécifique du donneur vivant** pourrait ainsi être instauré, distinct de celui des patients relevant du régime des ALD (affections de longue durée).

Le dispositif de « sortie d'ALD » actuellement à l'étude pour les patients ayant été traités pour un cancer et ne nécessitant plus de poursuite d'une thérapeutique lourde ou de prise en charge de séquelles liées à la maladie ou au traitement pourrait éventuellement être transposé à cette situation précise. Il garantirait une prise en charge à 100 %, avec subrogation, pour les suites du prélèvement (incluant le suivi annuel), tout en n'empêchant pas qu'en cas d'aggravation le nécessitant, les donneurs vivants puissent être admis en ALD au même titre que n'importe quel assuré social.

Il conviendrait que ce statut soit effectif **quelles que soient les situations du donneur et du receveur** et notamment lorsqu'une composante internationale existe. En particulier, les donneurs ne relevant pas de l'Assurance maladie, par exemple ceux qui dépendent de l'Aide médicale d'État ou les donneurs non résidents (pour un receveur résident), devraient en bénéficier. Le dispositif actuel ne prévoit pas cette situation pourtant fréquente (30 % des donneurs vivants en Île-de-France sont non résidents). Il serait également souhaitable que soit prise en compte la situation des assurés sociaux qui se rendent à l'étranger, notamment au sein de l'Union européenne, pour faire don d'un rein à un receveur non résident.

En cas de préjudice lié au don, mais aussi pour permettre la prise en charge de dépenses non prévues par l'Assurance maladie (frais indirects, de garde d'enfants, etc.), un **fonds spécifique de prévoyance et d'indemnisation** pourrait être créé. Ce fonds pourrait relever des procédures mises en place par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (ONIAM) pour indemniser les accidents médicaux sans faute, sous des modalités relativement simples et rapides.

Actuellement, les droits à indemnisation par l'ONIAM pour les préjudices médicaux sont soumis à un seuil d'incapacité. Il faut noter cependant que le code de la santé publique, notamment dans l'article L1142-3, prévoit que cette **notion de seuil d'incapacité minimale est supprimée** pour les patients participant à des essais thérapeutiques pour l'indemnisation des préjudices liés à des aléas médicaux sans faute médicale. Ce dispositif, par analogie, s'agissant là aussi de patients rendant service à la collectivité, pourrait avantageusement être étendu aux donneurs vivants d'organes, permettant leur indemnisation pour un préjudice même minime mais dont la reconnaissance est importante.

Pour aller au terme de cette réflexion sur les garanties à apporter à chaque donneur vivant dans le cadre d'une prise en charge se voulant exemplaire, il convient de s'interroger sur l'hypothèse hautement improbable, mais ne pouvant être exclue, de la perte de son rein restant, le conduisant à se trouver à son tour en attente d'une greffe rénale.

Eu égard à la portée du don accompli, au bénéficiaire d'un proche, mais aussi de la communauté des patients en attente de greffe et plus globalement de la société toute entière, il semblerait légitime qu'une telle possibilité fasse l'objet d'une attention spécifique. Ainsi, et au titre des principes de réciprocité et de solidarité, la majorité du conseil d'orientation a estimé nécessaire que tout donneur vivant se trouvant dans cette situation puisse bénéficier de **points spécifiques « donneur vivant » dans le score d'attribution des greffons rénaux**, destinés à favoriser son accès à la greffe.

Il convient, en effet, de rappeler que le geste de générosité et d'amour d'un donneur vivant a également une portée sociétale considérable. Il rend possible, bien entendu, la greffe de son proche, en lui épargnant bien souvent des années d'attente et en lui offrant les meilleures chances au plan médical et social. Il « libère » également une place sur la liste d'attente et contribue donc indirectement à la greffe d'un inconnu. Enfin, il concourt à un gain substantiel pour la Nation, compte tenu des coûts actuels de la dialyse par rapport à la greffe, mais aussi des économies induites par l'amélioration de la qualité de vie, de la durée de vie, la reprise d'une activité professionnelle, etc.

Au plan individuel, si le don ainsi proposé est infiniment généreux, il n'est par pour autant irraisonné. Ces personnes, dont la décision reste spontanée et altruiste, se posent de nombreuses questions quant à leur devenir et sont conscientes de la possibilité de défaillance de leur rein restant. Même s'ils connaissent les statistiques montrant que le risque est très faible, l'assurance qu'en cas de problème leur geste sera reconnu est un élément important. Il l'est également pour les receveurs, qui vivent de manière probablement plus aiguë encore l'angoisse qu'il « arrive quelque chose » à leur donneur, assortie à la culpabilité d'en être à l'origine.

Cette proposition a toutefois soulevé certaines objections. Certains membres du conseil se sont, en effet, interrogés sur la pertinence d'accorder une priorité aux donneurs s'ils ne présentent réellement pas de risque médical aggravé, avec le danger d'induire – de façon contreproductive au don d'organe par donneur vivant – l'idée d'un risque spécifique donneur vivant.

D'autre part, sur le plan politique, la justification – et pour des cas rarissimes – d'ébranler le principe fondamental de l'égalité républicaine dans l'accès aux soins a été discutée. Les risques de dérives ont été évoqués : si le mérite se substituait au besoin et devenait un critère d'attribution d'un bien de santé, pourquoi ne pas alors introduire un « malus » pour les patients qui portent une part de responsabilité dans la dégradation de leur santé et un « bonus » pour les accidentés du travail, par exemple, ou les victimes de contamination ? La question est d'autant plus difficile que les greffons sont des biens de santé extrêmement rares et que des patients décèdent en liste d'attente.

c. Assurabilité des donneurs vivants

L'ensemble des données médicales montre clairement que les personnes ayant donné un rein de leur vivant ne présentent aucun risque de santé aggravé. Leur espérance de vie est même supérieure à celle de la population générale. Elles ne doivent

donc pas être considérées comme des malades ou comme des individus « à risque ».

Or, beaucoup de donneurs vivants se heurtent à des difficultés lorsqu'ils doivent, par exemple, souscrire une assurance décès-invalidité dans le cadre d'un emprunt immobilier. La solution de leur proposer d'entrer dans le cadre de la convention AERAS (« s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé ») ne semble pas pertinente, car cette convention est destinée précisément aux personnes présentant un risque aggravé de santé.

Au-delà des considérations purement médicales, leur garantir l'absence de pénalisations de cet ordre exprime le choix d'une reconnaissance de la société envers le geste qu'ils ont accompli.

Ce principe de non pénalisation et de non discrimination en raison du don d'un organe devrait être affirmé et devenir opposable.

Une démarche *a minima*, visant à l'établissement d'une convention avec les organismes représentant les assureurs, devrait être entreprise.

d. Reconnaissance

Enfin, il convient de rappeler que le conseil d'orientation s'est récemment prononcé sur les modes de valorisation du don et les expressions collectives de reconnaissance¹¹. Si cette réflexion a été principalement menée autour du don d'organes *post mortem*, il n'en reste pas moins que les préoccupations dont elle témoigne doivent également s'appliquer au don de rein du vivant, acte de générosité et d'altruisme qui doit être reconnu et salué. À ce titre, **une expression de la reconnaissance symbolique de la Nation aux donneurs vivants** d'organes doit être recherchée, même si sa traduction en pratique reste difficile. Notamment le conseil d'orientation estime indispensable de favoriser l'accès à la greffe pour le donneur en cas de besoin.

e. Information - accompagnement

Afin d'informer et de conseiller les donneurs de manière pertinente, il serait souhaitable qu'un dispositif spécifique, de type « *guichet unique* » national, soit créé à leur intention. Accessible simplement (par exemple par téléphone, Internet...), ce service leur permettrait d'accéder aisément à des interlocuteurs compétents et informés, dans le respect du secret médical.

Ses missions pourraient inclure :

- Les réponses aux questions des donneurs potentiels et effectifs, sur tous les aspects du don, notamment sur des aspects

administratifs, y compris les problématiques complexes liées à une composante internationale (comme dans le cas d'un donneur non résident, ou donneur résident allant donner à l'étranger etc.) et un soutien effectif aux démarches administratives.

- Au plan financier, un service de subrogation permettant de garantir l'absence d'avances de frais ou, à défaut, des remboursements très rapides et complets.

- Un service de conseil (juridique, social, etc.) relatif aux éventuelles difficultés rencontrées au décours du don (relations avec l'employeur, assurabilité, etc.).

3. Information des patients, de leur entourage et du public sur la greffe à partir d'un donneur vivant

Il existe en France de très grandes disparités régionales quant à l'activité de greffe rénale à partir de donneur vivant. Seules quelques équipes la pratiquent de manière soutenue, tandis qu'elle demeure marginale ailleurs.

De nombreuses raisons expliquent cet état de fait, la principale étant sans doute le caractère subsidiaire attribué à cette solution thérapeutique, évoqué plus haut, ce qui n'a pas permis l'émergence d'une politique systématique d'information des patients et du public sur l'existence et les avantages de ce type de greffe. Certains ont même évoqué des conflits d'intérêts, notamment financiers, qui peuvent entraîner, dans certains cas, le maintien de patients en dialyse plutôt que le recours à la greffe (qu'elle provienne d'un donneur vivant ou décédé). Il existe également vraisemblablement une certaine méconnaissance des professionnels de santé, notamment de ceux qui sont amenés à prendre en charge des patients en insuffisance rénale, sur les résultats et les enjeux actuels de ce type de greffe.

Une proportion importante des patients insuffisants rénaux terminaux n'accède donc pas, ou trop tardivement, à l'information sur cette option. Ce défaut d'information entraîne **des inégalités d'accès aux soins mais aussi d'importantes pertes de chances**, puisque - outre le fait qu'il s'agit du meilleur traitement - la tendance actuelle est non seulement à l'allongement des durées d'attente mais aussi à la dégradation de la qualité des greffons provenant de donneurs décédés¹², deux phénomènes qui contribuent conjointement à la diminution des résultats attendus des greffes.

L'entourage de ces patients se voit consécutivement dénier le droit de se déterminer et de donner. De telles situations ont parfois des issues tragiques, qui prennent un tour encore plus douloureux lorsqu'un parent ou un conjoint apprend l'existence de cette possibilité après l'échec de la greffe, voire le décès du malade.

Le conseil d'orientation souhaite que dans ce domaine particulier soit réaffirmé le droit des personnes à recevoir une information complète, conformément aux dispositions prévues par l'article L. 1111-2 du code de santé publique, révisé par la loi du 4 mars 2002. Chaque malade atteint d'une insuffisance rénale chronique (IRC) doit pouvoir bénéficier d'une **information**

¹² L'évolution du contexte épidémiologique en France se caractérise par une diminution des décès par accidents de la route et par accidents vasculaires cérébraux chez les sujets de moins de 60 ans. Cet état de fait contraint à recenser et à prélever des donneurs plus âgés et / ou plus « malades ». Entre 1999 et 2007, par exemple, l'âge moyen des donneurs prélevés est passé de 40 à 50 ans. La proportion de donneurs de plus de 61 ans parmi les donneurs prélevés évolue à la hausse au niveau national (33,5 % en 2008 contre 29 % en 2006). Dans le contexte de pénurie que nous connaissons, l'utilisation accrue de ces greffons, dits « à critères élargis » est souhaitable. Il reste en effet préférable de recevoir une telle greffe, dont les résultats seront statistiquement moins satisfaisants que si elle avait été réalisée avec un greffon « optimal », que de demeurer en dialyse. La question de l'information et du consentement des patients sur les enjeux de ces greffes est cruciale.

¹¹ Voir conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine : *Les modes de valorisation du don et expressions collectives de reconnaissance*, 22 janvier 2010. Disponible sur <http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/saisine2010-CO-03.pdf>

complète, objective et impartiale sur la possibilité de recevoir le rein d'un de ses proches.

Cette information doit être **nationale** et délivrée chaque fois que c'est possible **largement en amont du recours à une méthode de suppléance**. Elle relève notamment de la responsabilité de chaque médecin, en particulier des néphrologues.

Les sociétés savantes pourraient valablement être saisies de cette problématique pour participer à l'établissement d'un dispositif national et structuré d'information et à l'évolution des comportements de leurs adhérents.

La **formation première et continue des néphrologues** devrait également prendre davantage en compte les données récentes concernant la greffe rénale en général, celle à partir de donneur vivant en particulier, ainsi que la place de ces traitements dans la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale.

De même, l'ensemble des professionnels de santé, notamment dans les établissements hospitaliers amenés à prendre en charge des patients insuffisants rénaux ou à réaliser des greffes rénales, devrait être régulièrement sensibilisé et informé.

Pour l'ensemble des patients concernés, **l'envoi ou la remise systématique de documents spécifiques** pourrait également être prévu, par exemple à l'occasion de leur inscription en affection de longue durée.

La mise en place d'une **consultation obligatoire et systématique auprès d'une équipe de greffe**, pour tout patient démarquant une méthode de suppléance, pourrait compléter efficacement un tel dispositif. Cette proposition apporterait aussi une réponse aux importantes difficultés d'accès à la liste d'attente de greffe que rencontrent les patients insuffisants rénaux.

Il convient également de s'interroger sur le fait qu'aujourd'hui en France, c'est au patient lui-même que revient la tâche d'informer ses proches sur l'existence de la greffe à partir de donneur vivant. On entrevoit aisément la difficulté que représente cette démarche, la culpabilité qu'elle entraîne et qui vient, bien souvent, y mettre un terme. D'autres pays ont mis en place **des modalités d'information précoce de l'entourage des malades**, passant notamment par les équipes soignantes et/ou par des intervenants extérieurs et indépendants¹³. À la condition que cette information soit réalisée de manière neutre et standardisée, en respectant les souhaits des patients, de tels dispositifs pourraient valablement être transposés en France.

Plus généralement, l'absence de démarche institutionnelle et récurrente d'information et de sensibilisation du public sur cette

option, probablement liée à la notion de subsidiarité plusieurs fois évoquée dans ce document, apparaît désormais questionnable.

Ainsi, il semble souhaitable au conseil d'orientation que l'Agence de la biomédecine mette en œuvre **des campagnes régulières d'information** sur la possibilité de donner un rein à un proche, à l'instar par exemple de celles qui sont consacrées au don de moelle osseuse. Il est manifeste que ces campagnes devront être totalement séparées de celles consacrées au don d'organes après la mort, en raison de la nature profondément différente de ces démarches.

4. Recommandations

Le conseil d'orientation recommande donc :

a) Recommandations « de principe »

1. **L'affirmation de la greffe rénale à partir d'un donneur vivant en tant que traitement de choix** de l'insuffisance rénale terminale, et de la nécessité de favoriser le recours à cette possibilité.

2. L'introduction d'une procédure de **dérogation**, permettant le **don du rein d'une personne « affectivement apparentée »** au receveur.

3. L'autorisation des **dons croisés**, sous réserve de leur encadrement par l'Agence de la biomédecine et du respect de l'anonymat entre les couples donneur – receveur.

b) Recommandations relatives au parcours des donneurs vivants

4. La généralisation effective du poste **d'infirmier(ère) coordinateur(trice) de greffe à partir de donneur vivant**.

5. L'établissement et la distribution **auprès des établissements, des équipes et des donneurs vivants** d'un « **guide des bonnes pratiques de prise en charge administrative des donneurs vivants** » et d'une « **charte du donneur vivant** ».

6. Le **regroupement en une unité de lieu et de temps des procédures de recueil du consentement du donneur** par le comité donneurs vivants et par le président du TGI, en permettant à ce dernier (ou à un magistrat désigné par lui) de participer à l'audition du donneur par le comité.

c) Recommandations relatives à la prise en charge sociale et financière des donneurs vivants

7. La définition précise et exhaustive **des dépenses devant être prises en charge pour les donneurs vivants à l'occasion du bilan « pré-don », du prélèvement et de ses suites** : frais réels en ce qui concerne les remboursements d'actes médicaux – qui peuvent éventuellement faire l'objet de dépassements – mais aussi de frais de transports et d'hébergement, suppression du plafond de remboursement des pertes de salaire - remboursement d'autres frais induits (par exemple de garde d'enfants, voyage d'un accompagnant, ou autres).

8. La **simplification des démarches et l'instauration de subrogations** et d'un **délai maximum pour ces remboursements**.

9. La réaffirmation de la **neutralité financière pour les donneurs vivants, sans limitation de durée**, de manière à prendre en compte toutes les conséquences et complications

¹³ Waterman AD, Stanley SL, Covelli et al. *Optimal transplant education for recipients to increase pursuit of living donation*. Prog Transplant. 2008 Mar;18(1):55-62
Rodríguez, J. R., Cornell, D. L., Lin, J. K., Kaplan, B. and Howard, R. J. (2007), *Increasing Live Donor Kidney Grafts: A Randomized Controlled Trial of a Home-Based Educational Intervention*. American Journal of Greffe, 7: 394-401
Schweitzer EJ, Yoon S, Hart J et al. Increased living donor volunteer rates with a formal recipient family education program. Am J Kidney Dis 1997; 29: 739-745

possibles inhérentes au don, y compris celles qui peuvent survenir plusieurs années après le prélèvement.

10. L'instauration, au plan administratif, d'un **statut du donneur vivant**, garantissant une prise en charge adaptée, quelle que soit la situation du donneur et du receveur vis-à-vis de l'Assurance maladie.

11. La création d'un **fonds spécifique de prévoyance et d'indemnisation** destiné à compléter le dispositif de l'Assurance maladie pour les frais indirects et en cas de complication. Ce fonds pourrait notamment relever des procédures mises en place par l'ONIAM pour indemniser les accidents médicaux sans faute, avec une procédure relativement simple et rapide.

12. La **suppression du seuil d'incapacité minimale** pour les donneurs vivants ayant recours à l'ONIAM pour l'indemnisation d'un préjudice lié au don.

13. La poursuite d'une réflexion sur la possibilité d'assurer à tout donneur vivant qu'en cas de besoin il pourra bénéficier d'un **accès à la greffe facilité**, par exemple par l'attribution de points spécifiques au score.

14. L'affirmation du **principe de non pénalisation et de non discrimination** en raison du don de son vivant d'un organe en vue de greffe, notamment en ce qui concerne l'accès à l'assurance et, à tout le moins, l'établissement d'une convention avec les représentants des assurances.

15. La création d'un **dispositif national spécifique d'information, d'accompagnement et de conseil**, de type « **guichet unique** », à destination des donneurs vivants potentiels et effectifs.

d) Recommandations relatives à l'information des patients, de leurs proches et du public sur la greffe rénale à partir de donneurs vivants

16. La réaffirmation de l'**obligation d'information due à chaque malade atteint d'insuffisance rénale chronique, avant que le recours à une méthode de suppléance ne soit devenu nécessaire**, sur la possibilité de recevoir le rein d'un de ses proches ainsi que la **formalisation des modalités et du contenu de cette information au plan national**.

17. La création d'un dispositif national destiné à favoriser l'**information de l'entourage des patients insuffisants rénaux**, qui pourrait inclure, en plus de la mise à disposition de documents, leur invitation à des réunions d'information et/ou la proposition de rendez-vous avec un ou des professionnel(s) de santé.

18. La mise en place d'une **consultation systématique et obligatoire auprès d'une équipe de greffe rénale** pour tout patient parvenant au stade terminal d'une IRC, préalablement ou consécutivement au démarrage de la dialyse.

19. L'**actualisation des connaissances des néphrologues** et plus généralement des professionnels de santé sur la greffe rénale, notamment à partir de donneur vivant, en s'appuyant sur leur formation première et continue et sur des dispositifs spécifiques d'information.

20. La mise en œuvre de **campagnes nationales et récurrentes d'information du grand public** sur la possibilité de faire don d'un rein à un proche.

Repères

L'état des besoins

Le rapport d'activité 2009 de l'Agence de la biomédecine permet de prendre la mesure de la situation de pénurie d'organes dans notre pays.

En 2009, près de 14 400 patients ont été en attente d'une greffe d'organes. Parmi eux, 10 664 attendaient un rein.

4 580 patients ont pu être greffés, à partir de 1 542 personnes décédées et 235 donneurs vivants, soit 31,8 % des patients en attente de greffe. En ce qui concerne le rein, 2 826 greffes ont été réalisées, ce sont donc seulement 26,5 % des patients en attente qui ont pu être transplantés.

La greffe d'un rein provenant d'un donneur vivant n'a représenté en 2009 que 7,5 % des greffes rénales (223 patients) en France. Ce nombre reste très faible en comparaison de ceux nos voisins européens, comme les Pays-Bas (417 greffes, 52 % de l'ensemble des greffes rénales) ou le Royaume-Uni (962 greffes, 40 % de l'ensemble des greffes rénales).

187 malades sont décédés en 2009 faute de greffon rénal. Il convient de souligner que ces décès recensés ne reflètent pas totalement la réalité.

En effet, les patients dont l'état de santé se dégrade en raison d'une trop longue attente sont en général désinscrits de la liste lorsque leurs médecins estiment qu'ils ne sont plus en état de recevoir une greffe. Les décès liés à la pénurie sont donc vraisemblablement sensiblement plus nombreux.

Par ailleurs, alors que 37 000 malades sont dialysés en France, moins d'un tiers¹⁴ d'entre eux sont inscrits chaque année sur liste d'attente de greffe, alors même que l'on sait que les contre-indications à la greffe rénale sont devenues marginales, y compris pour les patients les plus âgés¹⁵.

Il existe donc des difficultés profondes d'accès à la liste d'attente (par exemple, 50 % des patients de moins de 60 ans ne sont toujours pas inscrits sur la liste d'attente 18 mois après le démarrage de la dialyse¹⁶), qui se traduisent par une sous-estimation vraisemblablement très importante des besoins de la population en termes de greffe rénale.

Le prélèvement d'organes en France : limites et perspectives de développement

Si la source de don d'organes que représente la mort encéphalique est infiniment précieuse, elle n'en est pas moins très limitée. Ainsi, il a été récemment montré que le nombre maximal de donneurs potentiels de ce type était environ de 4 000 chaque année, alors qu'il en faudrait 11 000 pour répondre aux besoins. 3 181 donneurs potentiels en EME (état de mort encéphalique) ont été recensés en France en 2008. On constate donc que

la stratégie déployée ces dernières années par l'Agence de la biomédecine a porté ses fruits, puisque l'on est désormais très proche du niveau optimal.

¹⁴ Agence de la biomédecine, Rapport annuel 2008

¹⁵ Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, Rebibou JM, Tuppin P. *Survival benefits of kidney greffe with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 year*

¹⁶ Rapport REIN (réseau épidémiologie et information en néphrologie) 2007

Cela implique également que si l'amélioration du recensement et la diminution du taux de refus rapportés par les proches doivent demeurer des priorités, elles ne seront, quoi qu'il en soit, pas suffisantes pour répondre de manière satisfaisante aux besoins des patients en attente de greffe.

Le recours à d'autres sources de prélèvement apparaît désormais comme un impératif.

L'enjeu humain

Le rein est perçu comme un organe un peu moins « vital » que les autres, puisque la dialyse permet une survie prolongée. Cependant, il convient de rappeler que cette survie se fait au prix de conditions de vie extrêmement difficiles, avec une qualité de vie diminuée de 60 %¹⁷ par rapport à celle de la population générale.

Lorsqu'elle est possible, la greffe rénale est le traitement de choix de l'IRT. Elle améliore très sensiblement la qualité de vie des patients par rapport aux autres traitements, hémodialyse ou dialyse péritonéale¹⁸. Elle leur permet également d'augmenter considérablement leur espérance de vie¹⁹. Il a ainsi été montré que, toutes choses égales par ailleurs, un patient peut espérer vivre entre deux et quatre fois plus longtemps s'il est greffé plutôt que s'il demeure en dialyse²⁰.

De plus, l'allongement de la durée d'attente a des conséquences : on sait aujourd'hui que plus elle augmente, plus elle compromet les chances de succès de la greffe à venir²¹.

L'enjeu médical

La greffe rénale à partir de donneurs vivants est pratiquée de manière courante au plan international depuis plusieurs décennies. Ce recul permet de dresser un état des lieux précis des risques et des avantages de ce type de greffes.

Pour le donneur,

- Le risque encouru à l'occasion du prélèvement est très faible. La mortalité a en effet été estimée à 0,03 % et la survenue de complications graves entre 0,3 et 1 %²².
- Le risque à long terme est également très faible²³. L'espérance de vie de ces donneurs est même sensiblement supérieure à celle de la population générale de même âge²⁴ (plus 4 %,

5 ans après le prélèvement, et plus 19 %, 10 ans après), ce qui s'explique notamment par le bilan médical préalable au don, qui sélectionne des personnes en excellente santé. La fonction rénale post-don atteint 70 à 85 % de la fonction antérieure. Elle ne se dégrade pas plus avec l'âge que chez une personne possédant ses deux reins²⁵.

- Les statistiques sont très rassurantes quant à l'avenir des donneurs de rein. Selon les statistiques établies sur de grandes séries, comme dans les pays scandinaves, leur espérance de vie se situe au-dessus de celle de la population générale.

Pour le receveur,

- Les résultats de la greffe à partir d'un donneur vivant sont supérieurs à ceux de la greffe réalisée à partir d'un donneur décédé. À l'heure actuelle, en France, la demi-vie d'un greffon issu d'un donneur vivant est d'environ 20 ans, contre 13 ans pour un rein provenant d'un donneur décédé.
- Les données internationales, françaises²⁶ et américaines, le confirment²⁷, quels que soient l'âge du donneur et sa compatibilité tissulaire avec le receveur.
- La greffe de donneur vivant réduit ou supprime le délai d'attente. Il s'agit d'un élément très important, puisqu'il est démontré que les patients greffés avant d'être mis (ou remis, dans le cas où il ne s'agit pas de leur première greffe) en dialyse (greffes préemptives) bénéficient d'une survie plus longue de leur greffon²⁸. Dans ces conditions idéales, le receveur ne subit pas les conséquences familiales, sociales et professionnelles du traitement par dialyse.
- Lorsque la dialyse ne peut pas être évitée, le temps passé en dialyse apparaît déterminant dans la survie du greffon issu de donneur vivant²⁹ : plus tôt la greffe est réalisée, mieux elle fonctionnera.

La loi française : seuls certains proches peuvent être donneurs

La greffe à partir d'un donneur vivant est encadrée en France par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004. Cette loi indique que le prélèvement d'organe est librement consenti et limite la liste des personnes qui peuvent donner un rein de leur vivant, en fonction de leur lien avec le receveur.

Il peut s'agir de son père ou de sa mère, ainsi que, par dérogation :

- de son fils, sa fille
- de son conjoint
- de ses frères et sœurs
- du conjoint de son père ou de sa mère

17 http://www.invs.sante.fr/publications/2008/insuffisance_renale/index.html

18 Dew MA et al, "Does greffe produce quality of life benefits ? A quantitative analysis of the literature". Greffe, 1997;64:1261-1273

19 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting greffe, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1725-30

20 Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, Rebibou JM, Tuppin P. Survival benefits of kidney greffe with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. Greffe. 2007 Dec 27;84(12):1618-24

21 Mange KC, Joffe MM, Feldman HI, Effects of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors, New England Journal Medecine, 2001, n° 344, p. 726-731.

22 Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL, Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001 : Survey of United States transplant centers, American Journal of Greffe, 2003, n° 3, p. 830-834

23 Hassan N, Ibrahim, M.D., Robert Foley, M.B., B.S., LiPing Tan, M.D., Tyson Rogers, M.S., Robert F. Bailey, L.P.N., Hongfei Guo, Ph.D., Cynthia R. Gross, Ph.D., and Arthur J. Matas, M.D., Long-Term Consequences of Kidney Donation, N Engl J Med 2009;360:459-69

24 Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden G, Groth CG, Kidney donors live longer, Greffe, 1997, n° 64, p. 976-978.

25 Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B, Tyden G, Elinder CG, No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: Results from a cross-sectional follow-up, Greffe, 2001, n° 72, p. 444-449

26 Agence de la biomédecine

27 Matas AJ, Payne WD, Sutherland DER, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R, Dunn DL, Gillingham KJ, Najarian JS, 2500 living donor kidney transplants: a single center experience, Annals of Surgery, 2001, n° 234, p. 149-164

28 Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes, Greffe, 2002, n° 74, p. 1377-1381

29 Mange KC, Joffe MM, Feldman HI, Effects of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors, New England Journal Medecine, 2001, n° 344, p. 726-731

- de ses grands-parents
- de ses oncles et tantes
- de ses cousin(e)s germain(e)s
- de toute personne faisant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec lui

La loi prévoit que le don d'un rein est gratuit. Toute rémunération du donneur est strictement interdite. La commercialisation d'un organe est considérée par la loi française comme un délit. L'article 511-2 du code pénal prévoit une peine de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende.

L'enjeu de santé publique

La greffe rénale est aussi un traitement économiquement efficace, puisque son coût pour l'Assurance maladie est très inférieur à celui de la dialyse.

Le coût annuel de la prise en charge médicale d'un patient greffé après la première année de greffe (environ 20 k€³⁰) est en effet très sensiblement inférieur à celui d'une année de dialyse, quelle que soit la méthode et qu'elle soit réalisée à domicile ou non (89 k€ et 64 k€ respectivement pour l'hémodialyse et la dialyse péritonéale³¹).

La réalisation de 3 000 greffes de rein correspond à une économie de 90 millions d'euros chaque année, soit en cumulant sur 10 ans près de 1,7 milliards d'euros.

Ce point de vue peut être illustré de manière plus globale par l'estimation du coût que représente la pénurie pour la société. Le principe de l'estimation repose sur le calcul de la différence entre les dépenses occasionnées par la dialyse des patients restant en attente de greffe à la fin de l'année et les dépenses qu'ils auraient générées s'ils avaient été greffés.

Sur ce principe, une étude a estimé à près de 500 millions d'euros le coût de la pénurie³² en 1998, c'est à dire plus de 3 % du déficit actuel de l'Assurance maladie. Compte tenu de l'augmentation de près de 30 % de la liste d'attente, et donc du niveau de pénurie depuis 1998, ce coût est probablement sensiblement égal à 650 millions d'euros en 2008...

Il faut de plus souligner que ces montants ne prennent pas en compte les coûts « humains » de la dialyse en comparaison de la greffe : dégradation sensible de la qualité de vie, difficultés sociales et professionnelles, recours aux minima sociaux, dépendance, implications pour les aidants familiaux, etc.

Références complémentaires

- Convention d'Oviedo et ses protocoles additionnels, Conseil de l'Europe
- Recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe sur donneur vivant, Agence de la biomédecine, 2009
- Déclaration d'Istanbul sur le trafic d'organes et le tourisme de greffe, Société internationale de greffe, mai 2008
- « Une promenade de santé : l'histoire de notre greffe », Christian et Olga Baudelot, Stock 2008

Personnes auditionnées

- Dr Willij Zuidema, Dr Marry de Klerk, Departments of Internal Medicine and General Surgery, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, Pays Bas.
- Pr Christophe Legendre, chef du service de greffe rénale adulte, hôpital Necker, Paris.

30 Données CNAMTS 2008. Point d'Information CNAMTS du 9 mars 2010 *L'insuffisance rénale chronique : situation actuelle et enjeux*

31 Données CNAMTS 2008. Point d'Information CNAMTS du 9 mars 2010 *L'insuffisance rénale chronique : situation actuelle et enjeux*

32 Annabel Dunbavand, EFG, 1999

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 (CMS) et par des groupes d'experts nommés par le directeur général qui détermine l'étendue et la durée de leur mission (art. R1418-21 du CSP).

Le CMS assure auprès du directeur général 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, de la greffe et de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines.

La 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.

Tirant les leçons du bilan du fonctionnement du précédent mandat, établi avec le concours de l'ensemble des membres, la directrice générale de l'Agence a décidé de faire évoluer les missions et le fonctionnement du comité pour cette nouvelle mandature.

Le CMS conserve un rôle d'expertise, de conseil et de proposition et les mêmes attributions, mais centre sa réflexion sur le traitement de questions stratégiques et scientifiques plus transversales. Il peut en outre, sur saisine de la directrice générale, arbitrer les désaccords éventuels au sein des groupes de travail ou traiter toute question de nature médicale et scientifique importante qui nécessite la validation d'une instance où sont regroupées toutes les compétences scientifiques (par exemple les actions de promotion de la recherche ou encore la modification de l'arrêté sur les règles de répartition des organes).

En pratique, il se réunit trois fois par an, le même jour dans ses compositions « greffe » et « procréation, embryologie et génétique humaines », avec possibilité pour chacun des membres de participer aux deux sessions. Une réunion est consacrée à l'évaluation des projets soumis dans les appels d'offres de recherche de l'Agence « greffe » et « AMP et diagnostic » après leur analyse par deux experts (dont l'un est, dans la mesure du possible, membre du CMS). Les deux autres réunions sont consacrées à l'évaluation des projets soumis à l'appel d'offres REIN, à des débats sur des thématiques identifiées avec la direction

médicale et scientifique de l'Agence et à la restitution des travaux des groupes de travail : le rôle du CMS 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'agrément** 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 cardiopulmonaire / 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 depuis plusieurs années à impliquer les professionnels dans ses travaux et décisions

au travers des **sociétés savantes** constituées, représentatives de l'ensemble de leurs adhérents, qu'elle sollicite pour participer à ses groupes de travail. C'est ainsi que le conseil scientifique du programme REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie), mis en place en 2007, est composé de représentants de toutes les sociétés savantes impliquées dans le traitement de l'insuffisance rénale. Dans le même esprit, le groupe de travail mis en place sur les déplacements des équipes de prélèvement qui a conduit à la création de l'Ecole francophone de prélèvement multi-organes est piloté conjointement avec la Société francophone de transplantation.

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.

Le mot du président du comité médical et scientifique, le professeur Jean-Paul Vernant

Si l'année 2010 a été une année importante pour la préparation de la révision de la loi de bioéthique et si une majorité des membres du comité médical et scientifique a pu participer aux réflexions menées à ce propos au sein et en dehors de l'Agence, cela n'a pas empêché le travail « ordinaire » du comité médical et scientifique (CMS).

Les délibérations du CMS, menées à partir des propositions faites par les groupes d'experts avec l'aide de la direction médicale et scientifique, ont contribué à valider les décisions et actions du conseil d'orientation et de la directrice générale. Ainsi en a-t-il été par exemple des modifications des règles de répartition des pancréas ou des foies prélevés chez les donneurs décédés, ou encore de l'élaboration de bonnes pratiques en matière d'accueil d'embryons.

Le CMS a en outre été un lieu de propositions : la discussion menée sur l'autorisation de congélation des ovocytes et des embryons par vitrification en est un exemple.

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.



04. L'accompagnement

- Les systèmes d'information
- La politique de ressources humaines
- Le bilan financier et la performance

4.1 Les systèmes d'information

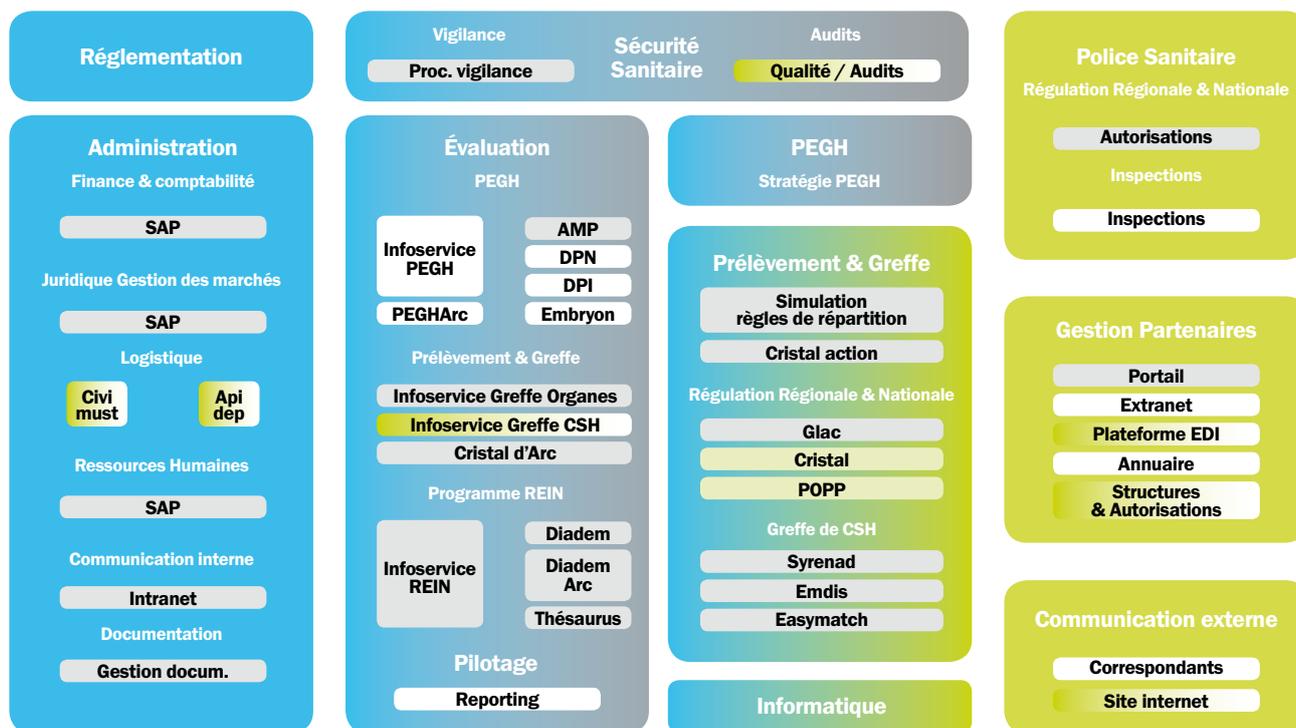


L'Agence de la biomédecine met en œuvre un système d'information au service de ses différents métiers, tant à des fins opérationnelles (gestion des listes d'attente, de la régulation et la répartition des greffons, du registre des refus, du registre des donneurs volontaires de moelle osseuse...) qu'à 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 d'enjeux vitaux pour les patients en attente :

fiabilité 24 heures sur 24 (H24) dans les missions opérationnelles, 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.

• Cartographie du système d'information au 31 décembre 2010



■ Fonction de l'établissement

Les applications:



À créer

H24

Existant

H24 / Devant évoluer

Existant / Devant évoluer

L'Agence de la biomédecine construit et fait évoluer ses systèmes d'information dans le cadre des objectifs et des conditions de réalisation fixées dans son **schéma directeur 2006-2010**. Approuvé le 4 juillet 2006 par le conseil d'administration, le schéma directeur est régulièrement ajusté 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 l'avancement effectif de sa réalisation.

LES RÉALISATIONS 2010

L'année 2010 a vu l'aboutissement d'un certain nombre de projets engagés les années antérieures ainsi que d'autres évolutions importantes pour l'Agence.

Cristal V3 « donneurs » a été achevé dans la continuité des évolutions mises en œuvre pour la plateforme nationale de répartition et sera mis en service au premier trimestre 2011. Il offre aux coordinations hospitalières et aux régulateurs des SRA une ergonomie entièrement remaniée.

Cristal action a pris la suite de *Donor Action* le 1^{er} janvier 2010, associé à des retours d'information intégrés dans l'Info-service de l'Agence de la biomédecine.

Cristal et Diadem ont été adaptés aux territoires d'outre-mer et seront mis en service dès que les textes législatifs le permettront.

L'alimentation de **Diadem** en données s'est poursuivie avec l'intégration des régions Rhône-Alpes, Limousin et Nord-Pas-de-Calais, dans le cadre du réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN).

Les applications concernant le **registre France Greffe de Moelle** sont en cours d'évolution : son logiciel d'échanges internationaux (EMDIS) a été adapté à la nouvelle nomenclature HLA et évolue en profondeur pour traiter les informations relatives aux greffons de sang placentaire, l'Infocentre dédié à la greffe de moelle a été réalisé, il sera mis en service courant 2011.

Parallèlement, l'outil d'aide à la décision basé sur des approches statistiques a été conçu et sera déployé courant 2011.

La **plateforme EDI** (échange de données informatisé) a été testée avec succès dans le cadre du projet européen NephroQUEST et son interface avec un logiciel de dialyse fait l'objet d'une expérimentation dans l'optique d'en généraliser à terme l'utilisation à l'ensemble des domaines « métiers » de l'Agence (greffe, dialyse, fécondation *in vitro*). Cette expérimentation permet d'étudier la difficulté du contrôle de la qualité des données lors d'une alimentation automatique et de dimensionner l'intervention humaine nécessaire en complément.

L'assistance centralisée aux utilisateurs du système d'information, mise en service à partir de juin 2009 sur les applications critiques, a étendu son champ de compétences à l'ensemble du système d'information « métiers » de l'Agence.

Le système d'information de l'Association de recherche sur les transplantations médullaires (ARTM) qui gère le registre **Eurocord** a été intégré, matériels et logiciels, au système d'information de l'Agence en juillet et les premières évolutions ont été planifiées pour 2011.

L'intranet de l'Agence a évolué pour ouvrir deux espaces dédiés aux directions juridique et systèmes d'information.

L'ensemble des **systèmes de production** hébergeant les applications « métiers » de l'Agence (Cristal, Popp, Diadem...) ont été remplacés par des systèmes plus actuels et pérennes (Linux).

En matière de **sécurité des systèmes d'information**, l'Agence s'est dotée d'une nouvelle plateforme de secours informatique, intégrant également des positions de repli utilisateurs, en adéquation avec les besoins de disponibilité de l'ensemble de ses missions et la nécessité de maintien en conditions opérationnelles de certaines activités jugées vitales. Les installations techniques de ce nouveau site dureront jusqu'à l'automne 2011.

Le projet « Dématérialisation » ainsi que l'étude de la nouvelle suite bureautique ont été repoussés à 2011 pour un déploiement au printemps 2012 (suite bureautique).

L'appel d'offres visant à élaborer le **prochain schéma directeur 2011-2015** a été lancé et verra son aboutissement début 2011.

LES PERSPECTIVES 2011

L'année 2011 sera principalement marquée par la réalisation du nouveau schéma directeur des systèmes d'information, auquel des utilisateurs du système d'information externes à l'Agence seront associés. Il sera présenté au conseil d'administration de l'automne 2011.

Cependant, les chantiers engagés seront poursuivis.

Cristal V3 offrira à la fin de l'année un poste de répartition ergonomiquement remanié.

Cristal Green, dédié à la vigilance en matière d'organes, entrera en service à la fin 2011, ainsi qu'un **EDI** (échange de données informatisé) avec le laboratoire d'histocompatibilité de l'hôpital Saint-Louis à Paris.

L'alimentation de **Diadem** en données va se poursuivre avec l'intégration des dernières régions constituant le réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN).

Le **registre France Greffe de Moelle** déploiera son outil d'aide à la décision basé sur des approches statistiques ainsi que son Infoservice dédié à la greffe de moelle.

Le bilan du test de la **plateforme EDI** sera établi, dans l'optique d'en généraliser l'utilisation à terme à l'ensemble des domaines « métiers » de l'Agence (greffe, dialyse, fécondation *in vitro*).

En matière de **sécurité**, le nouveau site de secours et de position de repli pour les utilisateurs sera opérationnel et fera l'objet des premiers tests réels (utilisateurs).

La cartographie à l'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine utilise les cartes et l'information géographique comme supports de communication, d'analyse et d'information synthétique et efficace au service des professionnels de santé et des décideurs stratégiques. Simple en apparence, la carte est en réalité un outil complexe aux marges de la communication, de la statistique et de la géographie. Elle nécessite une réflexion précise sur le message à transmettre, qui doit toujours être adapté au contexte, au support utilisé et au public visé. L'Agence a commencé la professionnalisation de la cartographie en 2007. Elle est aujourd'hui dotée :

- d'une équipe projet et de plusieurs groupes de travail, réunis selon les thématiques de l'Agence ;
- d'un système de production pour aider les agents dans leurs demandes de cartes ;
- d'une charte cartographique avec les règles de bonnes pratiques ;
- de données géographiques mises à jour annuellement pour la conception des cartes ;
- d'un outil cartographique dans l'Infoservice (prévu courant 2011).

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 310 agents. 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, de contribuer aux projets des directions 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 montée en puissance et 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 2007-2010.

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 qui, pour cela, 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 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.

LE PROJET D'ÉTABLISSEMENT

Le projet d'établissement de l'Agence de la biomédecine, validé en juin 2007, répond à un engagement pris dans le cadre du contrat de performance pour 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 complément de la stratégie inscrite dans le contrat de performance, pour accompagner sa mise en œuvre par les personnels.

La démarche d'élaboration du projet d'établissement a reposé sur une méthodologie participative, privilégiant ainsi l'appropriation par les personnels de nouveaux modes de fonctionnement. Les orientations du projet d'établissement sont donc issues d'une large phase d'écoute. Il prend en compte la stratégie de l'Agence et l'évolution de ses métiers, les besoins professionnels exprimés par le personnel et les principes de pilotage et de comportements managériaux à promouvoir.

Le projet d'établissement 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

Des nombreuses actions ont été engagées sur chacun des axes, dont on ne citera que les plus significatives pour l'année 2010.

- Un programme de formation ambitieux aux enjeux et aux outils de l'entretien individuel d'évaluation dont l'effet sur les entretiens et leur perception par l'ensemble du personnel a été très sensible dès 2007. Ainsi depuis 2009, la totalité des agents ont un entretien annuel avec leur responsable.
- Déclinant le projet d'établissement, chaque direction de l'Agence, a établi sa « feuille de route » – où elle s'est fixé des actions précises en fonction de sa situation et de ses contraintes propres – et enclenché la mise en œuvre. Vingt-sept séminaires concernant la plupart des directions du siège et services de régulation et d'appui ont été organisés depuis l'automne 2007. Associant l'ensemble du personnel d'une équipe à la réflexion sur son fonctionnement, ses missions ou son organisation, ces moments privilégiés ont permis

aux équipes de s'approprier le projet d'établissement et sa traduction pratique dans un projet de service, de renforcer leur cohésion interne et de réfléchir à l'amélioration des modes de travail transversaux.

- Le comité de direction de l'Agence a formalisé ses engagements sur ses valeurs et l'amélioration du processus de définition stratégique dans une charte. Il a organisé fin 2010 un séminaire élargi pour définir les enjeux stratégiques des trois années à venir et les décliner en projets.
- Le groupe de travail de secrétaires qui rassemble une dizaine de secrétaires des différentes directions poursuit son travail de partage d'expériences et échanges de bonnes pratiques. Il a finalisé et diffusé un « guide de la secrétaire à l'Agence de la biomédecine ».
- La démarche d'harmonisation des fonctionnements et de mutualisation des compétences et des moyens dans les services de régulation et d'appui s'est vue conforter par la création de la direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe (DOPG) en juillet 2008. La mission du binôme médecin-CIAR a été clarifiée et les secrétaires référentes, très investies de leur rôle, se réunissent régulièrement.
- En termes d'organisation, le projet de mise en œuvre de la plateforme de répartition des greffons a abouti à son lancement opérationnel le 5 janvier 2010.

En avril 2010, l'Agence de la biomédecine a dressé un bilan du projet d'établissement par le biais d'une enquête lancée auprès de l'ensemble du personnel. Ce bilan met 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, épanouissement) ;
- 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 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.

Un marché a été lancé à l'automne 2010, qui a permis à l'Agence de la biomédecine de sélectionner un nouveau prestataire pour accompagner la poursuite de ce projet d'établissement en 2011.

LA COMMUNICATION INTERNE

Un groupe de travail représentant les différentes directions de l'Agence définit les actions de communication interne.

Initiée en 2009, la refonte du **site intranet** de l'Agence a abouti à l'ouverture de **D-Clic** en février 2010.

Ce nouvel intranet, qui est accessible à tous les agents, y compris « nomades » ou en déplacement car chacun peut s'y connecter via Internet, est plus ergonomique, plus riche que l'ancien et, grâce à un moteur de recherche, interactif. Il met à la disposition de chacun les actualités de la vie à l'Agence mais aussi des informations sur des sujets médicaux et scientifiques en rapport avec son activité, des textes relatifs à la santé et à la bioéthique et de l'organisation du système de santé. Il informe également sur les campagnes de promotion du don et les publications de l'Agence. Une large base de connaissance sur l'Agence y est constituée : son organisation, son fonctionnement, ses instances, son comité de direction (dont tous les comptes-rendus sont mis en ligne dans les 24 heures) et autres comités de pilotage, son budget, sa stratégie (contrat de performance, chantiers prioritaires, schéma directeur des systèmes d'information), l'ensemble des procédures et modalités relatives à la gestion des ressources humaines. Il offre également aux personnels des outils et services interactifs au quotidien comme la recherche dans le fonds du centre de documentation, la réservation des salles de réunion ou les commandes de fournitures de bureau. Enfin, chaque direction de l'Agence a la possibilité d'y créer son propre espace intranet, ce qui est de nature à favoriser la communication et le partage d'information en leur sein et avec les autres directions. La direction des systèmes d'information et la direction juridique ont d'ores et déjà ouvert leur espace.

La journée annuelle d'accueil des **nouveaux arrivants**, destinée à favoriser leur bonne intégration, s'est déroulée en décembre. Les activités de l'Agence leur sont présentées, direction par direction. Outil complémentaire, le livret d'accueil de l'Agence de la biomédecine pour les nouveaux arrivants est conçu sous la forme d'un classeur évolutif, également disponible sur D'Clic.

Cinq **réunions du personnel** ont été proposées aux agents du siège et des services de régulation et d'appui en 2010. Ces réunions, 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

Douze nouveaux postes ont été accordés en 2010 dans le cadre de la quatrième année de mise en œuvre du contrat de performance, portant à 254 les effectifs budgétaires de l'Agence et à 270 le plafond des emplois.

Le dispositif de gestion des emplois mis en place le 1^{er} janvier 2006 dans le cadre de la réforme introduite par la 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 (254) ;
- 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 maladie ou maternité (5) ;
- l'enveloppe D hors plafond permet de recruter des CDD couverts par un financement externe (7,7).

Au total, le plafond des emplois s'établit à 270 ETPT, auxquels s'ajoutent 7,7 ETPT sur financement externe (enveloppe D). En 2010, l'intégration des personnels du registre Eurocord a majoré cette enveloppe.

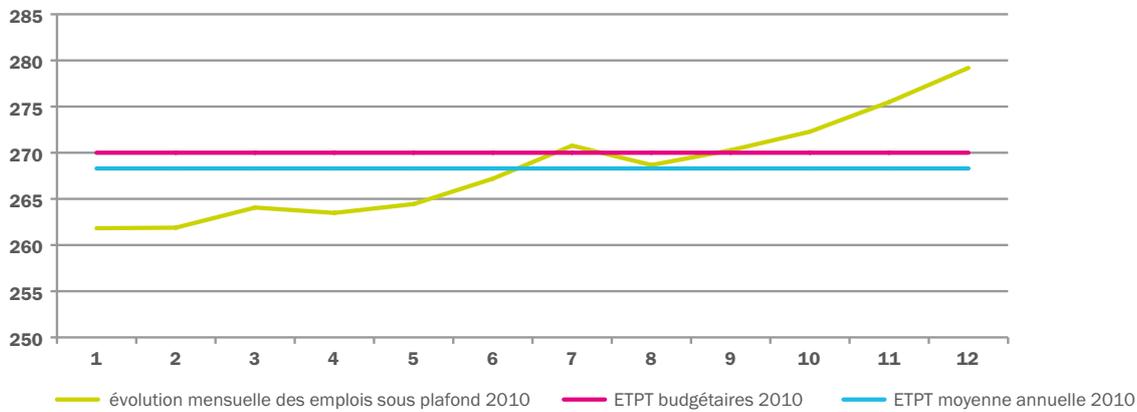
● Évolution des effectifs budgétaires (plafond des emplois autorisés)

Enveloppe budgétaire	Établissement français des Greffes									Agence de la biomédecine				
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
A Postes budgétaires	90	100	109	126	142	155	157	177*	181	211**	218	230	242	254
Augmentation annuelle	-	10	9	17	16	13	2	20	4	30	7	12	12	12
% d'augmentation annuelle	-	11 %	9 %	16 %	13 %	9 %	1 %	13 %	2 %	17 %	3 %	5,5 %	5,2 %	5,0 %
B Régulation											11	11	11	11
C CDD de remplacement											5	5	5	5
D Financements externes											4,4	4,4	4,4	7,7
	Contrat d'objectifs et de moyens									Contrat de performance				

* 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^{er} janvier 2006.

● **Évolution mensuelle des emplois sous plafond**



Le dispositif de gestion en ETPT permet de dépasser momentanément le plafond des emplois budgétaires (254), consommé à 99,3 %, dans la mesure où la moyenne annuelle des ETPT reste

dans la limite du plafond autorisé. Il permet de prendre en compte la montée en charge des activités, les surcharges temporaires et les délais de recrutement.

● **Effectifs budgétaires / ETPT réels**

	Env.	2007		2008		2009		2010	
		Emplois budg.	ETPT réels	Emplois budg.	ETPT réels	Emplois budg.	ETPT réels	Emplois budg.	ETPT réels
Emplois sous plafond									
CDI, CDD, MAD	A	218	216,2	230	228,6	242	243,5	254	255,8
Régulateurs	B	11	9,3	11	9,1	11	8,6	11	7,1
Remplacements maladie-maternité	C	5	2,6	5	5	5	4,9	5	5,3
Total des emplois sous plafond		234	228,1 (97,5%)	246	242,8 (98,7%)	258	257 (99,6%)	270	268,2 (99,3%)
Emplois hors plafond									
Financements externes	D	4,4	3,5	4,4	1,9	4,4	2,2	4,4	3,1
Personnels Eurocord								3,3	1,6
Total des emplois hors plafond		4,4	3,5	4,4	1,9	4,4	2,2	7,7	4,7

L'Agence atteint donc pour la seconde année consécutive le plafond des emplois, avec un budget réalisé à plus de 99 %.

● Répartition des postes budgétaires 2010 par direction

	Emplois budgétaires	ETPT réels
Direction générale	6,5	7,1
Direction médicale et scientifique	52	52,6
Direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe (DOPG)	82,7	84,7
Direction	2	2
SRA Nord-Est	16,5	14
SRA Sud-Est / La Réunion	16,5	17
SRA Grand Ouest	16,7	16,9
SRA Ile-de-France / Centre / Antilles / Guyane	13	13,2
Pôle national de répartition des greffons	18	21,6
Direction du registre France Greffe de Moelle	16	20,2
Mission d'inspection	2,5	2,6
Direction de la communication	10	10,3
Direction des systèmes d'information	31	29
Direction administrative et financière	28,5	27,4
Direction juridique	8	7,8
Direction des ressources humaines	11	10,8
Agence comptable	3	3,3
non affectés	2,75	0
Total des postes budgétaires (enveloppe A)	254	255,8*

* Compensation par l'enveloppe B

● Répartition des ETPT réels en 2010 par statut

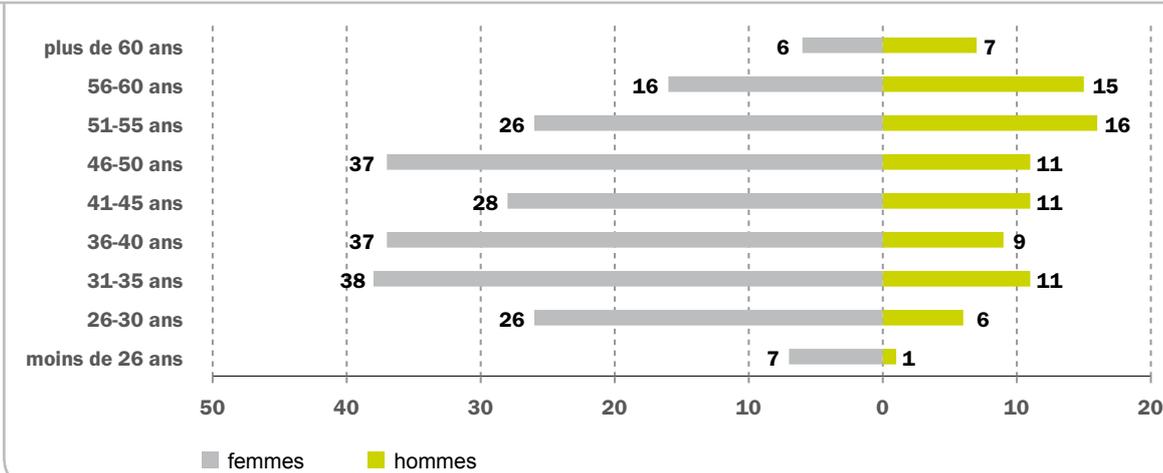
	% ETPT	ETPT	
Contractuels	86,2 %	263	
CDI	77,9 %	205	dont détachés 17
CDD	22,1 %	58	dont détachés 13
Mis à disposition	13,8 %	42	
Total	100 %	305	

Plus de 80 % des collaborateurs de l'Agence sont des contractuels de droit public. La tendance relevée les années précédentes d'une diminution du personnel mis à disposition en faveur du personnel contractuel s'affirme nettement en 2010.

● Répartition des agents par sexe et tranche d'âge (effectifs présents le 31 décembre 2010)

	femmes	hommes
moins de 26 ans	7	1
26-30 ans	26	6
31-35 ans	38	11
36-40 ans	37	9
41-45 ans	28	11
46-50 ans	37	11
51-55 ans	26	16
56-60 ans	16	15
plus de 60 ans	6	7

● Répartition des agents par sexe et tranche d'âge (effectifs présents le 31 décembre 2010)



L'âge moyen en 2010 augmente légèrement, passant de 42 ans à 43,1 ans. La répartition des personnels par sexe s'établit à 72 % de femmes pour 28 % d'hommes.

● Les mouvements de personnel en 2010

Arrivées	55
Recrutements CDI, CDD longs, détachements, mises à disposition	15
CDD - postes vacants	3
CDD - remplacements	9
CDD - surcroît d'activité	15
Financement externes	7
Autres	6
Départs	39
Démissions	9
Fin de CDD	16
Départs en retraite	3
Rupture de période d'essai	2
Fin de mise à disposition (MAD)	1
Disponibilité	2
Autres	6

Comme les années précédentes, le volume de recrutements est important avec 55 recrutements réalisés au cours de l'année. Ils correspondent à l'arrivée de personnels permanents sur de nouveaux postes alloués pour 2010, à des vacances de postes liées aux départs, au recours à des CDD pour surcroît d'activité ou à des remplacements d'absences (maternité, formation...). Le nombre de départ s'élève à 39, dont 17 en dehors des fins de CDD.

LA GESTION DU PERSONNEL

— Sur le plan individuel

Comme les années précédentes, la direction des ressources humaines a consacré une part importante de son activité aux recrutements et à l'intégration des personnels : définition du besoin et validation des fiches de poste avec les services concernés, détermination de la stratégie et des moyens de recherche de candidats, étude des candidatures, organisation et participation aux entretiens, contribution à la décision de recrutement, constitution du dossier d'embauche et suivi de la période d'essai.

La mise en œuvre du troisième axe du projet d'établissement « Développer une culture du management et des ressources humaines » se traduit notamment par la réalisation des entretiens annuels d'évaluation. Tous les entretiens ont été réalisés et ensuite analysés par les managers concernés conjointement avec la direction des ressources humaines.

La poursuite en 2010 des séminaires de direction ou de service a renforcé la cohésion des équipes, le sentiment d'appartenance des collaborateurs et d'alimenter une réflexion stratégique sur les modes de fonctionnement et les objectifs propres à chaque activité.

— Sur le plan collectif

Le **comité technique paritaire (CTP)** 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 sept fois en 2010.

Le CTP a été amené à se prononcer entre autres sur le bilan de formation 2009 et le plan de formation 2010, sur une série de réorganisations internes des directions de l'Agence (notamment la reprise du registre Eurocord) et le bilan social de l'année 2009.

La **commission consultative paritaire (CCP)**, instance ayant vocation à émettre un avis sur les carrières individuelles des agents, s'est réunie deux fois pour traiter les promotions de catégorie, l'attribution d'échelons hors classe ou de bonifications indiciaires, ainsi qu'une demande de mise à disposition.

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 délicate. Cette commission s'est réunie 4 fois en 2010 et a donné un avis sur l'attribution d'une aide par l'Agence à 6 personnes.

Créé en 2007, 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 en 2010 autour de différents thèmes, notamment le bilan de la médecine du travail et le bilan de la pandémie grippale.

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 dossiers qui sont soumis aux instances représentatives du personnel.

Éperluette : l'association du personnel

Créée en 2001, l'association Éperluette 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 organisées par l'association, ou par toute autre personne de l'Agence qui le souhaite, 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

Les axes stratégiques de formation sont élaborés en lien étroit avec les objectifs de progrès du projet d'établissement :

- accroître la transversalité ;
- poursuivre l'amélioration et l'harmonisation des pratiques managériales ;
- améliorer l'organisation interne et la communication au sein de chaque direction ou avec les autres directions ;
- conforter le développement des compétences techniques ou relationnelles.

Le budget de la formation continue des personnels, qui a progressé de façon très importante durant les quatre dernières années, s'élève en 2010 à 335 000 € et a été consommé à hauteur de 98 %. Cela correspond au taux très important de 4,2 % de la masse salariale de l'Agence.

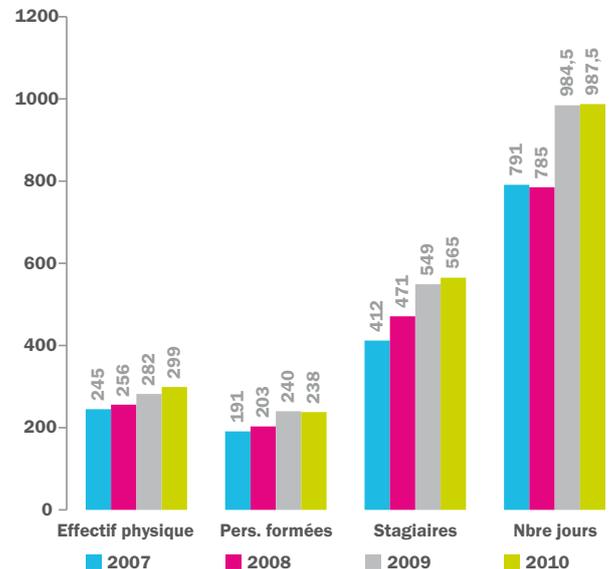
Les **247 actions organisées pour 565 stagiaires** ont permis à 80 % du personnel de suivre au moins une formation durant l'année. Le nombre de journées de formation diminue légèrement, mais chaque personne formée bénéficie néanmoins de 4 jours de formation en moyenne dans l'année et d'un peu plus de 2 stages.

Depuis quatre ans, une place centrale est dédiée dans le plan de formation aux actions collectives, qu'il s'agisse d'actions transversales s'adressant potentiellement à tous les personnels de l'Agence ou d'actions spécifiques répondant à des enjeux ou des projets particuliers définis par chaque direction de l'Agence. En 2010, 10 actions de formations collectives ont été élaborées (6 transversales et 4 spécifiques) et déclinées au total en 30 sessions de formation. Lieu d'échanges et de partage, d'harmonisation des connaissances et des pratiques, elles complètent les actions de formation individuelle généralement plus centrées sur l'acquisition de connaissances métiers ou le développement personnel. L'important projet de formation à la gestion et au pilotage de projets a débuté en 2010 par une phase de sensibilisation auprès d'un large public et se poursuivra en 2011 avec les formations d'approfondissement destinées aux chefs de projet et aux acteurs de projet.

L'Agence s'attache également à accompagner les dispositifs personnalisés comme les bilans de compétence (6 en 2010), la validation des acquis professionnels (1 démarche) et les formations longues et diplômantes (6 en cours).

Le décret du 26 décembre 2007 relatif à la formation professionnelle tout au long de la vie des agents non titulaires de l'État a instauré le droit individuel à la formation (DIF) : 14 % des personnels de l'Agence ont utilisé cette année leur possibilité de recours au DIF.

La formation continue en chiffres : évolution sur 4 ans



Les **congrès et les colloques** sont des composantes importantes de la formation médicale puisqu'ils entrent dans les exigences de leur formation continue. Ils ont bénéficié d'un budget de 54 000 € dédié aux coûts d'inscription auquel s'ajoutent les frais d'hébergement et de transport (74 350 € en 2010).

Les congrès constituent un lieu majeur de formation et d'actualisation des connaissances médicales : 121 personnes, soit 40 % du personnel de l'Agence, ont participé au moins un des 114 congrès répertoriés en 2010. Cela représente 573 jours (458 en 2009), soit une moyenne d'environ 4,7 jours de présence en congrès par personne concernée. Ils se déroulent le plus souvent en France (80 %) et s'adressent majoritairement aux médecins, aux cadres infirmiers animateurs de réseau et aux biostatisticiens.

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'Établissement français des Greffes, la structuration d'une agence unique sur l'ensemble de ses champs de compétence permettant de rechercher au maximum les 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.

L'Agence a signé avec ses tutelles un contrat de performance qui les engage réciproquement pour la période 2007-2010 (voir page 18). Un avenant en cours de signature le prolonge à l'année 2011. Ce contrat 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, un bilan annuel est établi conjointement par la direction générale de la santé et l'Agence de la biomédecine chaque année de réalisation du contrat et présenté au conseil d'administration.

Le bilan du 7 février 2011 montre que les trois indicateurs retenus en matière de gestion interne sont satisfaisants dans l'ensemble.

- Le coût de la fonction de régulation et d'appui rapporté à l'organe greffé respecte totalement l'objectif 2010 (1 800 €). Il s'élève à 1 797 € par organe greffé (1 697 € en 2009) et son augmentation s'explique par l'augmentation des

personnels due à la création de la plateforme nationale de répartition des greffons.

- Le coût de fonctionnement moyen global de l'Agence (hors personnel) par ETPT reste stable en 2010 après une période de baisse de 2006 à 2009. Il s'élève à 24 647 € par ETPT (23 436 € en 2009). L'organisation de l'Agence de la biomédecine est maintenant stabilisée pour une partie des fonctions « support », notamment les charges locatives, et une grande partie des frais de fonctionnement constituent des frais quasi fixes (ils ne subissent qu'une augmentation liée à l'inflation), tandis que les effectifs « métiers » ont continué d'augmenter.
- Le poids des personnels des fonctions « support » au regard de l'ensemble des ETPT de l'Agence est stable. Il s'élève à 21,13 % (23,17 % en 2009). Si les frais de fonctionnement ont atteint un palier (hors frais de personnel), il convient de rester vigilant sur les fonctions « support », qui doivent absorber l'augmentation importante des effectifs « métiers ». L'Agence, dans sa montée en charge, doit pouvoir s'appuyer sur des fonctions de support solides qui sont le gage d'un fonctionnement interne satisfaisant.

LE BILAN FINANCIER

L'année 2010 est la quatrième année pleine d'exercice comptable de l'Agence de la biomédecine, créée le 10 mai 2005 et la quatrième année d'exécution de son contrat de performance.

Les dépenses s'élèvent au total à 72,1 M€ et les recettes à 68,7 M€.

Depuis le début de l'exécution du contrat de performance, les recettes de l'Agence de la biomédecine couvrent les dépenses de fonctionnement, le financement des investissements étant assuré par les charges non décaissables (amortissements ou provisions). L'année 2010 semble amorcer un changement dans cet équilibre car l'Agence doit effectuer un prélèvement de 2,1 M€ sur son fonds de roulement pour équilibrer l'exercice budgétaire.

● Les dépenses et les recettes de l'Agence de la biomédecine de 2007 à 2010 (en M€)

	2007	2008	2009	2010
Dépenses				
Fonctionnement	53,5	57,3	61	70,3
Frais de personnel et charges associées	17,1	18,4	19,3	20,6
Autres charges de fonctionnement	36,4	38,9	41,7	49,7
Investissement	1,3	1,4	1,7	1,8
Total des dépenses	54,8 M€	58,8 M€	62,7 M€	72,1 M€
Recettes				
Subvention de l'État	10,7	11,3	12,1	13,1
Subvention de la CNAM	20,1	22,5	25,2	27,2
Subvention du « plan cancer »				2,2
Autres subventions	0,2	0,6	0,2	0,1
Ressources d'intermédiation du registre France Greffe de Moelle	21,6	22,7	23,1	25,5
Autres ressources propres	0,9	1	3,1	0,6
Total des recettes	53,4 M€	58,1 M€	63,7 M€	68,7 M€

L'ANALYSE DES DÉPENSES PAR ACTIVITÉ

● La répartition des charges des 11 principales activités de l'Agence en 2010

	Charges (en M€)
La gestion du registre FGM – activité d'intermédiation autofinancée	23,5
Les actions stratégiques en matière de prélèvement et de greffe, de procréation, d'embryologie et de génétique humaines	8,9
L'activité opérationnelle de régulation et de répartition des greffons	12,1
Le programme REIN (réseau épidémiologie et information en néphrologie)	2,7
La communication de l'Agence, la promotion du don	7
Le plan « greffe de moelle »	8,9
L'activité de police sanitaire	1,4
Le système d'information « métiers »	3
Les actions de formation à destination des professionnels de santé	0,7
Le centre de documentation	0,4
Investissements	0,2

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.

La gestion du registre France Greffe de Moelle (FGM) – activité d'intermédiation autofinancée : 23,5 M€

Les charges d'intermédiation du registre FGM s'élèvent à 23,5 M€ en 2010 et les recettes à 24,9 M€. L'activité est globalement équilibrée et présente même un résultat légèrement positif.

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 11 % en 2010. Toutefois, cette hausse masque une baisse de 10 % de l'activité à destination des patients internationaux qui peut s'expliquer par l'accroissement du nombre de donneurs inscrits sur des registres étrangers, qui limite le recours des patients étrangers aux registres situés en dehors de leur territoire.

Cette activité a fortement évolué depuis l'intégration du registre au sein de l'Agence de la biomédecine le 1^{er} juillet 2006. Le coût des opérations d'intermédiation était alors de 11,5 M€.

Les actions stratégiques en matière de prélèvement et de greffe, de procréation, d'embryologie et de génétique humaines : 8,9 M€

Menées pour l'essentiel par la direction médicale et scientifique (DMS) de l'Agence, et à l'appui desquelles interviennent près de mille experts, ces actions regroupent le pilotage de groupes de travail, la réalisation d'études et recherches (1,4 M€ en 2010), l'élaboration de recommandations ainsi que l'analyse et l'évaluation des activités.

On citera, parmi les actions financées, la mise en place d'une collaboration avec le registre Orphanet, les travaux concourant à la qualité et l'exhaustivité des données du registre des tentatives de fécondation *in vitro* (FIV), la réflexion sur les leviers d'amélioration de la greffe d'organes, de tissus et de cellules (nouvel élan pour la greffe), l'évolution du modèle géographique du score foie pour diminuer les disparités territoriales d'accès aux greffons, l'analyse des résultats de l'enquête auprès des coordinations hospitalières (premier volet de l'état des lieux du prélèvement et des besoins de tissus), la promotion de la greffe à partir de donneur vivant en s'appuyant sur les premiers résultats de l'étude de la qualité de vie des donneurs, les appels d'offres de recherche, la participation à des projets européens ou encore la coopération internationale.

L'intégration du registre Eurocord marque l'année 2010. Pour assurer l'équilibre financier de cette activité sans nouvelles subventions, condition de la reprise du registre, l'Agence facturera

aux banques européennes de sang placentaire la fourniture 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 de la WMDA (*World Marrow Donor Association*) et de 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, qui a développé un système d'information performant connecté avec l'international, permet de répondre à ce besoin. Il a donc été proposé de les fournir à toutes les banques européennes de sang placentaire moyennant 350 € par unité cédée et greffée. Ce prix de cession est destiné à couvrir la totalité des charges de fonctionnement du registre. 12 conventions étaient en cours de négociation en fin d'année 2010 permettant d'envisager les premières facturations dès le mois d'avril 2011.

L'activité opérationnelle de régulation et de répartition des greffons : 12,1 M€

L'activité opérationnelle de régulation et de répartition des greffons est assurée par la direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe – organes-tissus. Sur le plan financier, 2010 est la première année de présentation des charges dans la configuration actuelle de cette direction. La mise en place de la plateforme nationale de répartition des greffons (le 5 janvier 2010) a modifié l'organisation du travail des agents des services de régulation et d'appui en région, dont une partie des activités a été transférée à la plateforme. Le surcoût de dépenses de personnel lié à la réorganisation s'est révélé sous-estimé dans les comptes de 2010, sans doute en raison de l'effet « double charges » de la mise en route. L'intégralité des économies projetées sur la réduction du temps de travail des agents des services en région n'a pas été obtenue et il convient de suivre l'évolution des charges au cours de l'année 2011.

Le programme REIN : 2,3 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 et où interviennent également des médecins épidémiologistes et des néphrologues. Ce dispositif met fin aux financements croisés avec les ARH ou les conseils régionaux qui ne garantissaient pas la pérennité du réseau.

La communication de l'Agence, la promotion du don : 7,0 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 (2,2 M€) et sur le don de moelle osseuse (1,4 M€).

Le plan « greffe de moelle » : 8,9 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. Le double objectif du plan « greffe de moelle » est d'améliorer quantitativement et qualitativement le fichier des donneurs volontaires de moelle (3,8 M€ en 2010 pour le recrutement de nouveaux donneurs) et d'augmenter le nombre d'unités de sang placentaire conservées en France (5,1 M€ en 2010 pour aider à l'ouverture de nouvelles banques).

L'activité de police sanitaire : 1,4 M€

L'activité de police sanitaire couvre l'instruction des dossiers d'avis sur autorisation et d'autorisation et les contrôles d'inspection, sur pièces et sur place, pour toutes les activités où l'Agence est compétente en la matière.

Les systèmes d'information « métiers » : 3 M€

Le système d'information de l'Agence de la biomédecine est, pour l'essentiel, celui des métiers correspondant à ses missions, 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.

En 2010, les prestations de maintenance évolutive ou corrective des outils « métiers » de l'Agence ont coûté 865 k€, toutes applications confondues, et les nouvelles études 350 k€, par exemple sur la mise en place de l'Infoservice « moelle », les échanges des données informatisées, la refonte du système d'information du prélèvement et de la greffe, l'amélioration des procédures de vigilance et du fichier de gestion des fécondations *in vitro*. Par ailleurs, 83 k€ ont été affectés à l'achat de progiciels et 227 k€ à l'acquisition de matériels bureautiques et de serveurs.

Les actions de formation à destination des professionnels de santé : 0,7 M€

Organisme de formation continue agréé, l'Agence a organisé 154 sessions de formation à destination des professionnels de santé en 2010, auxquelles 2 924 personnes ont pu participer.

Le centre de documentation : 0,4 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 : 0,2 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 2010 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	11,4	2,1	2,6	0,5
Charges spécifiques	3,9	32,9	1,4	1,6
Frais généraux	4,3	1,3	1,3	0,4
Charges de structure	4,3	0,9	1	0,2
Total	23,9	37,3	6,4	2,7

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) : 23,9 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 opérationnelle du prélèvement et de la greffe d'organes-tissus représente environ 50 % des dépenses de ce domaine d'activité.

Moelle : 37,3 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 du registre France Greffe de Moelle (FGM) et à la conduite du plan « greffe de moelle ».

L'évolution des dépenses du domaine d'activité « moelle » au cours de l'année 2010 (29,6 M€ en 2009) tient au démarrage du nouveau plan de financement des banques de sang placentaire (+4,4 M€). La gestion du registre FGM représente 67 % des dépenses de ce domaine et l'augmentation continue de l'activité du registre depuis qu'il a intégré l'Agence le 1^{er} janvier 2006 représente 2,6 M€ dans l'évolution des dépenses de 2010.

Procréation, embryologie et génétique humaines : 6,4 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 75 %. De même, les dépenses de communication menées par l'Agence sont passées de 538 k€ à 835 k€.

Programme REIN : 2,7 M€

Une part importante des crédits de du programme REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie) est affectée au financement du fonctionnement des relais régionaux que l'Agence a repris dans sa totalité à compter de 2009. Ce nouveau dispositif a pour objectif de pérenniser les cellules régionales tout en harmonisant et en simplifiant leur mode financement.

Les dépenses afférentes au programme REIN ont presque doublé depuis 2007, évolution liée pour l'essentiel à l'augmentation du nombre de relais régionaux (de 18 en 2007 à 26 en 2010) et 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).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'exercice 2010 marque un palier dans l'évolution des dépenses de l'Agence. Depuis la signature de son contrat de performance (CoP), en 2007, l'Agence de la biomédecine a pu bénéficier chaque année des moyens nécessaires à la montée en charge de ses missions. De nombreux chantiers restent en cours de montée en charge, notamment en génétique, car le décalage de parution des textes n'a pas permis à l'Agence d'assurer, dans les délais impartis, les actions prévues dans le CoP.

L'Agence termine l'année 2010 avec un niveau de fonds de roulement qui lui permet d'assurer ses engagements pour l'année 2011. Celle-ci s'annonce comme une année de transition pour préparer l'avenir avec un avenant de prolongation d'un an du CoP, la révision de la loi de bioéthique et la préparation du CoP 2012-2015.

La nécessité de réduire le déficit des finances publiques se traduit par une diminution de moyens sur les années 2011, 2012 et 2013. Elle va conduire l'Agence et ses tutelles à s'interroger sur les choix à opérer face à des moyens en diminution tout en conservant des objectifs ambitieux.



Les annexes

- Glossaire des sigles
- Conseil d'administration 2008-2011
- Conseil d'orientation 2008-2011
- Comité médical et scientifique 2009-2012
- Comité d'experts « Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires »
- Cadre juridique

Annexe 1

Glossaire des sigles

AFD	Agence française de développement
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (résulte de la fusion en 2010 de l'AFSSET et de l'AFSSA)
AMP	Assistance médicale à la procréation
ARC	Assistant(e) de recherche clinique
ARS	Agence régionale de santé
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
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 de l'informatique et des libertés
CNT	Centre national de transplantation italien, organisme national italien d'encadrement de l'activité de greffe
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPO	Forfait « coordination de prélèvement d'organes » (tarification à l'activité)
CSP	Code de la santé publique
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DGS	Direction générale de la santé (ministère de la santé)
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (ministère de la santé)
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DRASS	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
EACC	European Assisted Conception Consortium
EFI	European Federation for Immunogenetics
EFS	Établissement français du sang
EOEO	Agences européennes de répartition des organes : European Organs Exchange Organisations
ESHRE	Société européenne de la reproduction : European Society for Human Reproduction & Embryology
EMDIS	Exchange Marrow Donor Information System
EPP	Évaluation des pratiques professionnelles
ETPT	Équivalent temps plein travaillé
FIV	Fécondation in vitro
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute autorité de santé
HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority (britannique)

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
MSA	Mutualité sociale agricole
LOLF	Loi organique relative aux lois de finances, entrée en vigueur au 1 ^{er} janvier 2006.
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONT	Organizacion Nacional de Tranplantes, organisme national espagnol d'encadrement de l'activité de greffe
OPT	Organizaçao Portuguesa de Transplantacao, organisme national portugais d'encadrement de l'activité de greffe
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
RSI	Régime social des indépendants
SIOS	Schéma interrégional d'organisation sanitaire
SNIIRAM	Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie
SRA	Service de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine
SROS	Schéma régional d'organisation sanitaire
T2A	Tarifcation à l'activité
TEC	Technicien d'études cliniques
UKTSSA	United Kingdom Transplant Support Service Authority, organisme national d'encadrement de l'activité de greffe du Royaume-Uni
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

Président 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 général 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)

Nommés

	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 l'ARS Pays de la Loire
Dr Marie-Jeanne Choulot	Représentant l'ARS Franche Comté
Frédéric Van Roeckeghem	Représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM), directeur

Personnalités qualifiées

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, Hospices civils de Lyon
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 Gossens	Service de biochimie et génétique, hôpital Henri Mondor, Créteil
Dr Didier Lemery	Maternité de l'Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand
Pr Rachel Levy	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'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	Conseiller 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 du CHU d'Amiens
Pr Dominique Bonneau	Service de génétique médicale du 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
Pr 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'utilisateurs 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 4

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, Hospices civils de Lyon

Institutionnels

Pr Marc Bonneville	INSERM-U 601, Département de recherche en cancérologie, 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	Médocentre – Clinique du Val d'Ouest, Ecullly
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 Bécclère, Clamart

Annexe 5

Comité d'experts

« Recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humain »

Pr Luc Douay	Professeur des universités - praticien hospitalier, chef de service d'hématologie biologique, hôpital Trousseau, AP-HP
Pr Anne Fagot-Largeault	Professeur au Collège de France, « philosophie des sciences biologiques et médicales », médecin psychiatre, Paris
Dr Robert Feil	Directeur de recherche CNRS, Institut de génétique moléculaire, Montpellier
Pr Jean-François Guérin	Professeur Jean-François Guérin, Laboratoire de biologie de la reproduction et du CECOS, Hospices civils de Lyon
Pr Jacques Haiech	Professeur des universités, Chimiogenomics and Pharmacogenetics, ESBS and School of Pharmacy, Strasbourg 1
Pr Philippe Menasché	Directeur de recherche, INSERM U633 « thérapie cellulaire en pathologie cardio-vasculaire », département de chirurgie cardio-vasculaire, hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP
Dr Michel Puceat	Directeur de recherche, INSERM Avenir Program Stem cells and cardiogenesis, Laboratoire I-stem, Evry
Pr Jean-Pierre Siffroi	Professeur des universités - praticien hospitalier, service d'histologie-biologie de la reproduction, hôpital Tenon, AP-HP
Pr Gérard Tachdjian	Professeur des universités - praticien hospitalier, hôpital Antoine Béclère, service de gynécologie obstétrique et d'histologie embryologie cytogénétique à orientation Biologie et génétique de la reproduction, Clamart
Pr Marc Tardieu	Professeur des universités - praticien hospitalier, Unité INSERM 802, CHU de Bicêtre, service de neurologie pédiatrique
Dr William Vainchenker	Directeur de recherche, INSERM U362/IGR-PR1 « hématopoïèse et cellules souches », Villejuif
Pr Stéphane Viville	Professeur des universités - praticien hospitalier, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg

Annexe 6

Cadre juridique

L'Agence accompagne la mise en œuvre des projets de décrets, arrêtés, circulaires et règles de bonnes pratiques pris en application de la loi et qui précisent les modalités d'application des dispositions législatives.

En 2010, sa participation à l'élaboration de la réglementation a essentiellement porté sur la transposition à l'Outre-mer de la loi relative à la bioéthique et sur les dispositions réglementaires relatives aux greffes dérogatoires virales. Le décret du 23 décembre 2010 est intervenu au moment de l'expiration du dispositif provisoire d'évaluation de ces greffes, d'une durée de 5 ans, mis en place en 2005. Pour que le nouveau dispositif puisse être mis en œuvre, le décret est accompagné de plusieurs arrêtés.

L'Agence a également apporté sa contribution aux travaux préparatoires à la révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004.

Prélèvement et greffe

Directive 2004/23/CE du Parlement et du Conseil de l'Union européenne du 31 mars 2004 relative au don et à l'utilisation de tissus et cellules humains (directive « tissus-cellules »)

Décret n° 2006-626 du 29 mai 2006 relatif aux conditions d'autorisation de **mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes**

Arrêté du 5 janvier 2007 relatif au registre prévu à l'article R1112-76-1 du code de la santé publique et portant modification de l'arrêté du 7 mai 2001 relatif aux **prescriptions techniques applicables aux chambres mortuaires** des établissements de santé

Arrêté du 14 mars 2007 relatif aux spécifications physiques et logiques de la carte d'assurance maladie et aux données contenues dans cette carte (**carte vitale**)

Décret n° 2007-519 du 5 avril 2007 relatif aux **conditions d'autorisation de l'activité de prélèvement de cellules**

Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptations au droit communautaire dans le domaine du médicament (*dispositions sur les tissus et cellules*)

Décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la **biovigilance** et à l'hémovigilance

Décret n° 2007-1220 du 10 août 2007 relatif au **prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques** d'éléments du corps humain (modifié par le décret n° 2008-1190 du 15 novembre 2008, *infra*)

Arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier incluant le protocole relatif aux prélèvements à fins scientifiques d'organes, de tissus ou de cellules issus du corps humain

Arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain

Décret n° 2007-1256 du 21 août 2007 relatif aux **conditions d'implantation** applicables aux activités de **greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques**

Décret n° 2007-1257 du 21 août 2007 relatif aux **conditions techniques de fonctionnement** applicables aux activités de **greffes d'organes et de cellules souches hématopoïétiques**

Décret n° 2008-891 du 2 septembre 2008 relatif à **l'importation et l'exportation des produits du corps humain** (transposition de la directive européenne « tissus-cellules » du 31 mars 2004)

Décret n° 2008-698 du 16 septembre 2008 relatif aux **conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique** et aux conditions d'autorisation de ces produits (transposition de la directive européenne « tissus-cellules » du 31 mars 2004)

Arrêté du 22 octobre 2008 pris en application de l'article R1245-16 du code de la santé publique portant sur **l'importation et l'exportation à des fins thérapeutiques de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse**

Arrêté du 28 octobre 2008 fixant le **contenu des dossiers d'autorisation** et de déclaration d'importation et d'exportation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire

Décret n° 2008-1190 du 15 novembre 2008 relatif à **la conservation et à la préparation à des fins scientifiques de tissus et cellules** issus du corps humain (transposition de la directive européenne « tissus-cellules » du 31 mars 2004)

Ordonnance n° 2008-1339 du 18 décembre 2008 relative à l'extension et à l'adaptation en Nouvelle Calédonie, en Polynésie française et à Wallis et Futuna de dispositions portant sur la protection des droits des personnes en matière de santé

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2008-1339 du 18 décembre 2008 (*supra*)

Arrêté du 3 avril 2009 fixant les **indicateurs retenus pour l'examen des demandes de renouvellement des autorisations de greffe** (pour la prochaine vague de renouvellement, 5 ans plus tard)

Décision du Premier ministre du 24 février 2009 portant attribution du **label « Grande cause nationale »** au don d'organes, de sang, de plaquettes et de moelle osseuse pour l'année 2009

Arrêté du 14 septembre 2009 fixant le **contenu du dossier** de demande d'**autorisation** ou de renouvellement d'autorisation d'effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques

Circulaire DGS/DHOS du 18 janvier 2010 relative aux modalités d'application de l'arrêté du 14 septembre 2009 (contenu du dossier de demande d'autorisation d'effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques)

Arrêté du 16 décembre 2009 fixant le contenu du rapport annuel d'activité des établissements de santé autorisés à effectuer des prélèvements d'organes ou de tissus à des fins thérapeutiques : **rapport annuel des coordinations hospitalières de prélèvement**

Arrêté du 31 mars 2010 fixant le contenu du **rapport annuel d'activité** des établissements de santé autorisés à effectuer des **prélèvements de cellules** à des fins thérapeutiques

Arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques (arrêté « **traçabilité** »)

*Directive 2010/53/UE du Parlement et du Conseil de l'Union européenne du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation (directive « **organes** »)*

Décision du directeur général de l'Afssaps du 27 octobre 2010 définissant les **règles de bonnes pratiques** relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire

Décret n°2011-121 du 28 janvier 2011 relatif aux **opérations funéraires**

Prélèvement sur personne vivante

Décret n° 2005-443 du 10 mai 2005 relatif aux prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur personne vivante

Arrêté du 10 mai 2005 relatif aux vacations susceptibles d'être versées en application de l'article R1231-7 aux membres des comités d'experts

Circulaire du ministère de la Justice du 4 avril 2007 relative aux conditions d'**intervention de l'autorité judiciaire** préalablement au prélèvement d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques sur des personnes vivantes à des fins thérapeutiques

Décret n° 2009-5 du 2 janvier 2009 relatif aux **comités d'experts** compétents pour autoriser les prélèvements d'organes et cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse

Arrêté du 2 janvier 2009, modifié le 28 mai 2010, fixant le **ressort territorial des comités d'experts** chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante et portant nomination des membres de ces comités

Décret n° 2009-217 du 24 février 2009 relatif au **remboursement des frais** engagés à l'occasion du prélèvement d'éléments ou de la collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques (renforcement du dispositif de prise en charge des frais pour favoriser le don du vivant)

Arrêté du 28 mai 2010 modifiant l'arrêté du 2 janvier 2009 fixant le **ressort territorial des comités d'experts** chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante et portant nomination des membres de ces comités

Prélèvement sur personne décédée après arrêt cardiaque

Décret n°2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules

Arrêté du 2 août 2005 fixant la **liste des organes** pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé

Arrêté du 2 août 2005 fixant la **liste des tissus et cellules** pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé

Greffes dérogoires virales

Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain : **greffes dérogoires virales** (donneurs porteurs de marqueurs de l'hépatite B et C)

Arrêté du 21 décembre 2005 pris en application des articles R1211-14, R1211-15, R1211-16 et R1211-21 du code de la santé publique

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

Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévus à l'article R. 1211-21 du code de la santé publique pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C

Arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique

Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins

Arrêté du 23 décembre 2010 modifiant l'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques

Règles de répartition des greffons (greffe d'organes)

Arrêtés modifiant l'arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes :

- Arrêté du 30 août 2002 : modifications des modalités d'attribution des greffons en cas de greffe simultanée de deux organes différents ; modification des règles d'attribution des greffons pancréatiques
- Arrêté du 2 juin 2004 : modalités d'inscription dans une catégorie prioritaire ou dérogoire pour les malades en attente de greffes simultanées dont l'une est le rein et l'autre un organe vital (cœur-poumons, poumon, cœur, foie) ; création d'une priorité super-urgence nationale pour les malades en attente d'une greffe thoracique et dont la vie est menacée à court terme ; possibilité de recourir au collège d'experts spécifique de l'organe pour l'obtention d'une priorité en cas de probabilité très faible d'accès à un greffon apparié

- Arrêté du 2 août 2005 : priorités pédiatriques pour les organes thoraciques (greffons cardiaques, pulmonaires et cardiopulmonaires)
- Arrêté du 24 août 2006 : priorités pédiatriques pour le foie
- Arrêté du 29 janvier 2007 : score foie
- Arrêté du 26 février 2008 : âge pédiatrique à 18 ans (et non plus 16 ans)
- Arrêté du 6 mars 2009 : modification des modalités du score foie (suppression des priorités régionales et greffe multiple pour la greffe hépatique)
- Arrêté du 21 janvier 2011 : règles de répartition du pancréas

Information des jeunes

Décret n° 2006-1620 du 18 décembre 2006 relatif à l'**information par les médecins des personnes âgées de seize à vingt-cinq ans sur les modalités de consentement au don d'organes** à fins de greffe

Schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)

Décret n° 2006-73 du 24 janvier 2006 relatif aux **activités de soins faisant l'objet d'un schéma interrégional d'organisation sanitaire** prévu à l'article L6121-4 du code de la santé publique : la greffe d'organes et la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont incluses dans ces activités

Arrêté du 24 janvier 2006 fixant **les groupes de régions** prévus à l'article L6121-4 du code de la santé publique : 6 interrégions en métropole et 1 interrégion pour Antilles-Guyane (l'Île-de-France et la Réunion ne sont pas visées, une approche régionale pouvant être retenue)

Circulaire de la DHOS du 6 mars 2006 relative aux **schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)**, portant sur les 5 activités de soins faisant l'objet d'un SIOS

Arrêté du 5 décembre 2006 relatif au **bilan de la carte sanitaire** des activités de transplantations d'organes et d'allogreffes de moelle osseuse

Circulaire de la DHOS du 14 février 2007 relative aux SIOS pour les activités de greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques

Décret n° 2007-1256 du 21 août 2007 relatif aux **conditions d'implantation** applicables aux activités de greffes d'organes et aux greffes de cellules hématopoïétiques et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)

Décret n° 2007-1257 du 21 août 2007 relatif aux **conditions techniques** de fonctionnement applicables aux activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)

Arrêtés des agences régionales de l'hospitalisation fixant les SIOS :

- Arrêté du 24 octobre 2007 : SIOS Sud-Méditerranée
- Arrêté du 31 octobre 2007 : SIOS Sud-Est
- Arrêté du 7 février 2008 : SIOS Nord-Ouest
- Arrêté du 20 mai 2008 : SIOS Ouest
- Arrêté du 23 juin 2008 : SIOS Est
- Arrêté du 18 juillet 2008 : SIOS Sud-Ouest

Arrêté du 15 juin 2010 relatif à la liste des activités de soins faisant par dérogation l'objet d'un schéma régional d'organisation des soins (SROS) en Ile-de-France et à La Réunion et Mayotte

Assistance médicale à la procréation, don de gamètes

Décret n°2006-1660 du 22 décembre 2006 relatif au don de gamètes et à l'assistance médicale à la procréation (modifié par le décret n° 2008-588 du 19 juin 2008)

Décisions de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 26 décembre 2006 :

- n°2006-41, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'agrément de praticien pour exercer les activités cliniques ou biologiques d'assistance médicale à la procréation
- n°2006-46, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de déplacement transfrontalier d'embryons

Arrêté du 26 février 2007 fixant la composition du **dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation** ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer des activités d'assistance médicale à la procréation

Circulaire DGS/DHOS/2B/04/ n° 2007/116 du 28 mars 2007 relative aux **rôles et missions des services déconcentrés, des agences régionales de l'hospitalisation, de l'Agence de la biomédecine** dans les domaines de l'AMP et du DPN

Arrêté du 20 juin 2007 relatif au contenu du **document d'évaluation des activités** d'assistance médicale à la procréation (*renouvellement de l'autorisation*)

Ordonnance n° 2008-480 du 22 mai 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive européenne « tissus-cellules » du 31 mars 2004 : **importation et exportation de gamètes**

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2008-480 du 22 mai 2008 (*supra*)

Arrêté du 11 avril 2008, modifié le 3 août 2010, relatif aux **règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques** d'assistance médicale à la procréation

Décret n° 2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive européenne « tissus-cellules » du 31 mars 2004 : **importation et exportation de gamètes, AMP vigilance** (modifiant le décret n°2006-1660 du 22 décembre 2006)

Arrêté du 8 août 2008 fixant le contenu des **rapports annuels d'activité** des organismes sans but lucratif, des établissements de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés à pratiquer des activités d'assistance médicale à la procréation

Arrêté du 22 août 2008 relatif au **consentement** et à la confirmation du consentement d'un couple ou du membre survivant en cas de décès de l'autre membre du couple à **l'accueil de son ou de ses embryons par un couple tiers**

Arrêté du 18 décembre 2008 fixant les éléments d'information relatifs au **signalement d'un incident ou d'un effet indésirable dans le cadre du dispositif de vigilance** relatif à l'assistance médicale à la procréation

Septembre 2009 : diffusion des **outils d'inspection des activités d'assistance médicale à la procréation** aux services déconcentrés du ministère (DDASS et DRASS)

Arrêté du 9 février 2010, modifié le 10 décembre 2010, portant nomination à la **Commission nationale** du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (**AMP vigilance**)

Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux **règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques** d'assistance médicale à la procréation

Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire

Décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006 relatif au diagnostic prénatal et au diagnostic effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* (diagnostic préimplantatoire)

Décisions de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 26 décembre 2006 :

- n°2006-40, fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'agrément de praticien pour exercer les activités de diagnostic prénatal

- n°2006-42, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'**agrément** de praticien pour exercer les activités de diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*
- n°2006-43, fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'**autorisation** pour la réalisation du diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* à titre expérimental
- n°2006-45, fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'**autorisation** de pratiquer le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*

Arrêté du 26 février 2007 fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'**autorisation** ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer des analyses cytogénétiques et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero*

Arrêté du 20 juin 2007 relatif au contenu du **document d'évaluation** des activités de diagnostic prénatal [*renouvellement de l'autorisation*]

Lettre circulaire conjointe DGS/DHOS/Agence de la biomédecine, en janvier 2008, de diffusion des **outils d'inspection des activités de DPN** aux services déconcentrés du ministère (DDASS et DRASS)

Arrêté du 6 août 2008 fixant le contenu des **rapports annuels d'activité** des établissements publics de santé ou des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés à pratiquer des activités de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un **diagnostic prénatal**, des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et des établissements de santé autorisés à pratiquer le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* (**diagnostic préimplantatoire**)

Arrêté du 5 février 2009 relatif au formulaire de recueil du **consentement des deux membres d'un couple** à la réalisation d'un diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* (**diagnostic préimplantatoire**)

Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n° 2009-14 du 14 mai 2009 (modifiant la décision n°2006-44) fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'**autorisation** de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

Arrêté du 23 juin 2009, modifié le 19 février 2010, relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal *in utero*

Arrêté du 23 juin 2009, modifié le 19 février 2010, fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21

Arrêté du 19 février 2010 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au **consentement de la femme enceinte** à la réalisation d'une analyse portant sur les **marqueurs sériques maternels** et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un **diagnostic prénatal in utero**

Arrêté du 19 février 2010 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les **règles de bonnes pratiques** en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21

Décision n° 2010-08 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 11 juin 2010 fixant la composition du **dossier d'autorisation de déplacement transfrontalier d'embryons**

Décret n° 2010-766 du 7 juillet 2010 portant **création de la Commission nationale de l'échographie obstétricale et fœtale**

Génétique postnatale

Décret n° 2007-1429 du 3 octobre 2007 relatif à la profession de **conseiller en génétique**

Décret n° 2007-1494 du 16 octobre 2007 relatif au régime de déclaration et d'autorisation des laboratoires établis dans un État membre de la **communauté européenne** ou partie à l'accord sur l'espace économique européen

Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à la génétique : **examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales** (révision du décret n° 2000-570 du 23 juin 2000)

Arrêtés du 10 avril 2008 relatifs à la profession de **conseiller en génétique**

Arrêté du 10 avril 2008 fixant les modalités applicables en matière de demande d'autorisation d'exercice de la profession de **conseiller en génétique** en France présentée par des ressortissants d'un État membre de la Communauté européenne ou partie à l'Espace économique européen

Arrêté du 10 avril 2008 relatif à l'autorisation d'exercice de la profession de **conseiller en génétique**

Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n° 2008-10 du 21 avril 2008 fixant la **composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'agrément de praticien** pour exercer les activités de génétique (modifiée par la décision n° 2008-39 du 23 décembre 2008)

Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n° 2008-15 du 30 avril 2008 fixant les **modalités de déclaration des équipes pluridisciplinaires** auxquelles doivent appartenir les médecins qui prescrivent des examens des caractéristiques génétiques pour les personnes asymptomatiques présentant des antécédents familiaux

Arrêté du 27 novembre 2008 fixant la **liste des équipements des laboratoires d'analyses de biologie médicale** nécessaires à la réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n° 2008-39 du 23 décembre 2008 fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'**agrément** de praticien pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (modifiant la décision du 21 avril 2008)

Arrêté du 13 février 2009 fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'**autorisation ou de renouvellement** d'autorisation pour pratiquer les examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales

Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la **liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal**

En cours :

Arrêté fixant le modèle de rapport annuel d'activité

Arrêté fixant les règles de bonnes pratiques en matière de génétique

Arrêté fixant le modèle du dossier d'autorisation et les critères de renouvellement

Le projet de décret sur le système d'information de la parentèle est suspendu

Recherches sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains

Décret n° 2006-121 du 6 février 2006 relatif à **la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires** (JO du 7 février 2006)

Décisions de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine :

- Décision n°2006-38 du 4 décembre 2006 (modifiant la décision n°2006-06 du 10 février 2006) fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande d'**autorisation** de protocole de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires, d'importation ou d'exportation de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux, ou de conservation de cellules souches embryonnaires
- Décision n° 2008-16 du 2 mai 2008 fixant la **composition du collège d'experts** « recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires de l'Agence de la biomédecine »

- Décision n° 2009-15 du 10 juillet 2009 fixant la composition du **dossier à produire** à l'appui d'une demande de **renouvellement d'autorisation** de protocole de recherche ou de conservation

Délibérations du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine :

- Délibération n° 2007-CO-42 du 9 novembre 2007 relative à la **traçabilité des cellules différenciées** de cellules souches embryonnaires humaines
- Délibération n° 2007-CO-40 du 9 novembre 2007 relative à la notion de **modification substantielle** d'un protocole de recherche autorisé
- Délibération n° 2010-CO-23 du 28 mai 2010 relative à l'**utilisation de nouvelles lignées** dans le cadre d'un protocole de recherche autorisé
- Délibération n° 2010-CO-56 du 17 décembre 2010 relatif au **consentement au don d'embryons pour la recherche**

Recherches biomédicales

Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales

Agence de la biomédecine

Décret n°2005-420 du 4 mai 2005 relatif à l'Agence de la biomédecine

Décret n°2006-1563 du 8 décembre 2006 fixant les conditions de saisine de l'Agence de la biomédecine par les académies, les sociétés savantes médicales ou scientifiques et les associations ayant une activité dans le domaine de la qualité de la santé et de la prise en charge des malades

Décret n° 2008-332 du 9 avril 2008 relatif à l'Agence de la biomédecine (révisant le décret n° 2005-420 du 4 mai 2005)

Arrêté du 18 juin 2008 portant nomination au conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine

Arrêté du 7 juillet 2008 portant nomination au conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine

Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n° 2009-04 du 26 janvier 2009 fixant la composition du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine

Arrêté du 7 mai 2010 portant nomination au conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine

Arrêté du 29 décembre 2010 portant nomination au conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine

Décret du 4 juillet 2011 portant nomination de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine

Décret du 5 juillet 2011 portant nomination de la présidente du conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine

États généraux de la bioéthique

Décret présidentiel du 28 novembre 2008 instituant le **comité de pilotage** des états généraux de la bioéthique

Réforme de la biologie médicale

Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale

Arrêté du 14 décembre 2010 définissant les conditions justificatives de l'entrée effective d'un laboratoire de biologie médicale dans une démarche d'accréditation

Loi « HPST » du 21 juillet 2009

Loi n° 2009-897 du 21 juillet 2009 portant **réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (dite « loi HPST »)** prévoyant notamment la création des agences régionales de santé

Ordonnance n° 2010-177 du 23 février 2010 de coordination avec la loi HPST du 21 juillet 2009

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2010-177 du 23 février 2010 de coordination avec la loi HPST du 21 juillet 2009

Décret n° 2010-336 du 31 mars 2010 portant **création des agences régionales de santé**

Décret n° 2010-344 du 31 mars 2010 tirant les conséquences, au niveau réglementaire, de l'intervention de la loi HPST du 21 juillet 2009

Décret n° 2010-437 du 30 avril 2010 relatif à la **durée de validité des autorisations d'équipements sanitaires**



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
- Sécurité et qualité

Liste des tableaux et figures du rapport médical et scientifique de la procréation et la génétique humaines en France

- Assistance médicale à la procréation
- AMP vigilance
- Diagnostic sur l'embryon et le fœtus
- Génétique postnatale 2010

Organes



Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

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 2010

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 2009 et 2010

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 entre 2000 et 2010

Figure P3. Devenir des sujets en état de mort encéphalique recensés entre 2000 et 2009

Tableau P4. Évolution de la part des donneurs dont au moins un organe a été prélevé et greffé selon l'organe

Tableau P5. 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 entre 1996 et 2009

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. Nombre d'organes prélevés et greffés par donneur âgés de 60 ans ou moins

Tableau P11. 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 2010

Tableau P13. Organes greffés à partir de sujets en état de mort encéphalique ayant des marqueurs sériques positifs depuis 2007

Tableau P14. Échange de greffons avec l'étranger depuis 2008

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 2010 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 entre 2000 et 2010

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. Causes de non greffe des greffons hépatiques prélevés en 2010

Tableau P23. Causes de non greffe des greffons cardiaques prélevés en 2010

Tableau P24. Causes de non greffe des greffons rénaux prélevés en 2010

Tableau P25. Évolution des causes de non greffe des greffons cardio-pulmonaires prélevés

Tableau P26. Causes de non greffe des greffons pulmonaires prélevés en 2010

Tableau P27. Évolution des causes de non greffe des greffons intestinaux prélevés

Tableau P28. Causes de non greffe des greffons pancréatiques prélevés en 2010

Figure P6. Taux de sujets en état de mort encéphalique prélevés par million d'habitants par régions en 2010

Figure P7. Taux de donneurs en état de mort encéphalique recensés par million d'habitants par régions en 2010

Tableau P29. Évolution du taux de prélèvement de sujets en état de mort encéphalique pmh depuis 2004 en régions

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 inter région et par site entre 2005 et 2010

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. Devenir des sujets décédés d'un arrêt cardiaque recensé entre 2006 et 2010

Tableau P36. Causes de l'arrêt cardio-circulatoire chez le donneur décédé après arrêt cardiaque prélevé d'au moins un organe entre 2008 et 2010

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. Causes de non greffe des greffons hépatiques prélevés sur donneurs décédés après arrêt cardiaque

Tableau P40. Causes de non greffe des greffons rénaux prélevés entre 2006 et 2010 sur donneurs décédés après arrêt cardiaque

Tableau P41. Marqueurs sériques d'infection chez les personnes recensées décédés après arrêt cardiaque en 2010

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 2010

Tableau P44. Nombre de donneurs vivants d'organes apparentés prélevés par région en 2009 et 2010

GREFFE D'ORGANES : DONNÉES GÉNÉRALES

Quelques chiffres clés

Tableau G1. Évolution du nombre d'inscrits au 1^{er} janvier de 2005 à 2011

Tableau G2. Évolution du nombre de nouveaux inscrits dans l'année de 2005 à 2010

Tableau G3. Évolution du nombre de décès en liste d'attente par année de 2005 à 2010

Tableau G4. Évolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2005 à 2010

Tableau G5. Évolution du nombre de greffes d'organes combinées effectuées de 2005 à 2010

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 2010 : nombre d'inscrits au 1^{er} janvier, nombre de nouveaux inscrits, nombre de greffes, niveau de pénurie (total des candidats pour un greffon)

Figure G1. Répartition territoriale des équipes de greffe d'organes

Bilan des données manquantes

Tableau G8. Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2010 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2010 en cœur

Tableau G9. Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2010 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2010 en cœur-poumon

Tableau G10. Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2010 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2010 en foie

Tableau G11. Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2010 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2010 en pancréas

Tableau G12. Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2010 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2010 en poumon

Tableau G13. Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2010 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2010 en rein

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 2010

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 (1995-2010)

Tableau C5. Durées d'attente avant greffe par groupe sanguin et âge des malades inscrits à partir du 1^{er} janvier 2005 sur la liste d'attente d'une greffe cardiaque

Tableau C6. Durée d'attente avant greffe par équipe en activité en 2010, des malades inscrits à partir du 1^{er} janvier 2005 sur la liste d'attente d'une greffe de cœur

Figure C2. Durée d'attente selon la priorité (2007-2010)

Mortalité en liste d'attente

Tableau C7. Évolution du nombre de décès avant greffe sur la liste d'attente entre 2005 et 2010 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 2005 et 2010 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 (2007-2010)

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 (demandes acceptées en 2010)

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 2010

Survie post-greffe

Figure C3. Survie globale du receveur après greffe cardiaque (1993-2009)

Figure C4. Courbe de survie du receveur cardiaque selon la période de greffe

Figure C5. Survie du receveur après greffe cardiaque selon l'âge du receveur (1993-2009)

Figure C6. Courbe de survie du receveur cardiaque selon la dernière priorité (2004 - 2009)

Figure C7. Survie globale du receveur après retransplantation cardiaque (1993-2009)

Tableau C16. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2010 des malades ayant eu une greffe cardiaque entre 1993 et 2009

Tableau C17. Estimation du nombre de malades porteurs de greffons fonctionnels au 31 décembre 2010 par équipe de suivi

GREFFE PULMONAIRE ET CARDIO-PULMONAIRE

Résumé de l'activité

Tableau PCP1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire

Inscription en liste d'attente et devenir des candidats

Liste d'attente

Tableau PCP2. Évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe cardio-pulmonaire ou 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 2010

Tableau PCP3b. Caractéristiques démographiques des donneurs de poumon et des malades inscrits selon leur devenir en liste d'attente de greffe de poumon en 2010

Tableau PCPC4. 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 PCP1a. Durée d'attente avant greffe cardio-pulmonaire selon la période d'inscription (1995-2010)

Figure PCP1b. Durée d'attente avant greffe pulmonaire selon la période d'inscription (1995-2010)

Figure PCP2a. Durée d'attente avant greffe cardio-pulmonaire selon la priorité (2007-2010)

Figure PCP2b. Durée d'attente avant greffe pulmonaire selon la priorité (2007-2010)

Mortalité en liste d'attente

Tableau PCP5. Évolution du nombre de décès avant greffe sur la liste d'attente cardio-pulmonaire et pulmonaire entre 2005 et 2010

Tableau PCP6. Évolution du nombre de décès ou aggravation avant greffe sur la liste d'attente cardio-pulmonaire et pulmonaire entre 2005 et 2010

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

Attribution des greffons et priorités

Tableau PCP9a. Évolution des demandes de priorité cardio-pulmonaire (2007-2010)

Tableau PCP9b. Évolution des demandes de priorité pulmonaire (2007-2010)

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 PCP11. Caractéristiques des malades inscrits en liste cardio-pulmonaire et pulmonaire en Super Urgence (demandes acceptées en 2010)

Activité de greffe

Tableau PCP12. Évolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire

Tableau PCP13. Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire selon l'indication et incidence par million d'habitants

Tableau PCP14a. Nombre de greffes cardio-pulmonaires effectuées par équipe en activité en 2010

Tableau PCP14b. Nombre de greffes pulmonaires effectuées par équipe en activité en 2010

Survie post-greffe

Figure PCP3. Courbe de survie du receveur selon le type de greffe (1993-2009)

Figure PCP4a. Courbe de survie du receveur cardio-pulmonaire selon la période de greffe

Figure PCP4b. Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la période de greffe

Figure PCP5. Survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie à la première inscription (1993-2009)

Figure PCP6. Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la priorité (2007-2009)

Tableau PCP15a. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2010 des malades ayant eu une greffe cardio-pulmonaire entre 1993 et 2009

Tableau PCP15b. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2010 des malades ayant eu une greffe pulmonaire entre 1993 et 2009

Tableau PCP16a. Estimation du nombre de malades porteurs de greffons cardio-pulmonaires fonctionnels au 31 décembre 2010 par équipe de suivi

Tableau PCP16b. Estimation du nombre de malades porteurs de greffons pulmonaires fonctionnels au 31 décembre 2010 par équipe de suivi

GREFFE HÉPATIQUE

Résumé de l'activité

Tableau F1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe hépatique

Inscription en attente et devenir des candidats

Liste d'attente

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 2010

Tableau F4. Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe hépatique selon l'indication et incidence par million d'habitants (pmh)

Durée d'attente avant greffe

Figure F1. Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2010)

Tableau F5. Durées d'attente avant greffe par groupe sanguin et âge des malades inscrits à partir du 1^{er} janvier 2005 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

Figure F2. Durée d'attente selon la priorité (2007-2010)

Tableau F6. Durées d'attente avant greffe par équipe, des malades inscrits à partir du 1^{er} janvier 2005 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

Mortalité en liste d'attente

Tableau F7. Évolution du nombre de décès et des sorties pour aggravation de la maladie avant greffe sur la liste d'attente depuis 2005 chez les malades en attente d'une greffe hépatique

Prélèvement en vue de greffe hépatique

Tableau F8. Évolution du nombre de donneurs prélevés d'un greffon hépatique parmi les donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'au moins un greffon

Tableau F9. Évolution de l'activité de prélèvement de greffons hépatiques issus de donneurs vivants (hors domino)

Attribution des greffons et priorités

Tableau F10. Évolution des demandes de priorité (2007-2010)

Tableau F11. Caractéristiques des malades dont la demande de priorité a été acceptée en 2010 selon le type de priorité

Tableau F12. Devenir des malades ayant fait l'objet d'une demande de priorité en 'super-urgence' ou en 'urgence' selon l'âge du receveur

Tableau F13. Devenir des malades selon la dernière priorité active par année de sortie de la liste d'attente (2007-2010)

Activité de greffe hépatique

Tableau F14. Évolution du nombre de greffes hépatiques

Tableau F15. Évolution du nombre de greffés hépatiques selon l'indication et incidence par million d'habitants (pmh)

Tableau F16. Évolution du lien de parenté avec le donneur et âge du receveur pour les greffes avec donneur vivant

Tableau F17. Répartition des malades greffés selon le type de donneur et la partie greffée chez les receveurs adultes et pédiatriques (âge à l'inscription)

Tableau F18. Nombre de greffes hépatiques effectuées par équipe en 2010

Tableau F19. Nombre de greffes hépatiques par équipe et par année

Tableau F20. Évolution du nombre de greffes hépatiques combinées

Survie post-greffe

Tableau F21. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2010 des malades ayant eu une greffe hépatique entre 1993 et 2009

Figure F3. Survie globale du receveur après greffe hépatique (1993-2009)

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 (1993-2009)

Figure F6. Survie du receveur après greffe hépatique selon l'âge du receveur (1993-2009)

Figure F7. Survie du receveur après greffe hépatique après une inscription en super-urgence (1993-2009)

Figure F8. Survie du receveur après une retransplantation précoce, péri-opératoire ou tardive du foie (1993-2009)

Figure F9. Courbe de survie du receveur hépatique selon le type de donneur (1993-2009)

Tableau F22. Estimation du nombre de malades porteurs de greffons fonctionnels au 31 décembre 2010 par équipe de suivi

GREFFE RÉNALE

Résumé de l'activité

Tableau R1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe rénale

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 2010

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 (1995-2010)

Tableau R5. Durées d'attente avant greffe selon des facteurs d'attente des malades inscrits à partir du 1^{er} janvier 2005 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^{er} janvier 2005 sur la liste d'attente d'une greffe rénale

Prélèvement en vue de greffe rénale

Tableau R8. Évolution de l'activité de prélèvement en France de greffon rénal depuis 1997

Activité de greffe rénale

Tableau R9. Évolution de l'activité de greffe rénale depuis 1988 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 2010

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 2010 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 2010 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 R16. 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 2003 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 R18. 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 2010 des malades ayant eu une greffe rénale entre 1993 et 2009

Figure R2. Survie du greffon rénal selon la période de greffe

Figure R3. Survie globale du greffon rénal (1993-2009)

Figure R4. Survie du greffon rénal selon l'âge du donneur (1993-2009)

Figure R5. Survie du greffon rénal selon le taux d'anticorps anti-HLA du receveur (1993-2009)

Figure R6. Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (1993-2009)

Figure R7. Survie du greffon rénal selon le rang de la greffe (1993-2009)

Figure R8. Survie du greffon rénal selon l'âge du receveur (greffes 1993-2009)

Figure R9. Survie du greffon rénal à partir de donneur décédé, en fonction du nombre d'incompatibilités HLA A, B et DR (greffes 1993-2009)

Figure R10. Survie du greffon rénal à partir de donneur décédé, en fonction du nombre d'incompatibilités HLA A, B (greffes 1993-2009)

Figure R11. Survie du greffon rénal à partir de donneur décédé, en fonction du nombre d'incompatibilités HLA DR (greffes 1993-2009)

Tableau R20. Estimation du nombre de malades porteurs d'un greffon rénal fonctionnel au 31 décembre 2010, 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 2010

Durée d'attente avant greffe

Figure PA1. Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2010)

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

Activité de greffe pancréatique

Tableau PA4. Évolution de l'activité de greffe pancréatique depuis 2000

Tableau PA5. Nombre de greffes pancréatiques par équipe en 2010

Tableau PA6. Durée moyenne d'ischémie froide du greffon pancréatique lors d'une greffe combinée rein-pancréas pour l'année 2010 et par équipe de greffe

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 2010 des malades ayant eu une greffe pancréatique entre 1993 et 2009

Figure PA2. Survie globale du greffon rénal et du greffon pancréatique après greffe combinée de rein-pancréas (1996-2009)

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 2010, 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 2010

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 2010

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 (1995-2010)

Figure Péd C2. Durée d'attente avant greffe cardiaque des malades pédiatriques versus des malades adultes (2005-2010)

Figure Péd C3. Durée d'attente avant greffe cardiaque des malades pédiatriques selon l'âge à l'inscription (2005-2010)

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 2010 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 2010 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 (1985-2009)

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 cœur-poumons, des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon leur devenir en liste d'attente de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire en 2010

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 (2005-2010)

Figure Péd PCP2. Durée d'attente avant greffe pulmonaire selon l'âge à l'inscription (2005-2010)

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 cœur-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 2010 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 2010 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 (1987-2009)

Figure Péd PCP5. Survie du receveur pédiatrique après greffe pulmonaire selon la période de greffe (1988-2009)

— 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 2010

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 2005 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 (1995-2010)

Figure Péd F2. Durée d'attente avant greffe hépatique des adultes et des enfants (2005-2010)

Figure Péd F3. Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques selon l'âge à l'inscription (2005-2010)

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 2010 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 2010 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 (1985-2009)

Figure Péd F5. Survie du receveur après greffe hépatique pédiatrique selon la période de greffe (1985-2009)

— 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 2010

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 (1995-2010)

Figure Péd R2. Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques versus des malades adultes (cohorte 2005-2010)

Figure Péd R3. Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques selon l'âge à l'inscription (cohorte 2005-2010)

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 2010 selon l'âge du receveur

Activité de greffe

Tableau Péd R8. 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 R9. Évolution du nombre des malades inscrits avant l'âge de 18 ans et greffés d'un rein selon la néphropathie d'origine

Tableau Péd R10. Nombre de greffes rénales effectuées en 2010 par équipe chez des malades âgés de moins de 18 ans au moment de l'inscription

Tableau Péd R11. Évolution du nombre de greffes rénales combinées pédiatriques

Tableau Péd R12. 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 (1985-2009)

Figure Péd R5. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'âge à l'inscription (1985-2009)

Figure Péd R6. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'origine du greffon (1985-2009)

PRÉLÈVEMENTS ET GREFFES D'ORGANES AU NIVEAU INTERNATIONAL

Tableau Int1. Activités de prélèvement et de greffe au niveau international en 2009

Cellules souches hématopoïétiques



Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

ACTIVITÉ DES UNITÉS DE PRÉLÈVEMENT ET DES LABORATOIRES DE THÉRAPIE CELLULAIRE

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. Réalisation, traitement et destination des prélèvements allogéniques de moelle osseuse

Figure CSH P4. 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

Figure CSH P5. Répartition des âges des donneurs mineurs vus par les comités d'experts

ACTIVITÉ DU REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE

Figure RFGM1. Évolution du fichier national de donneurs de CSH de 1986 à 2010

Figure RFGM2. Évolution du Réseau Français de sang placentaire de 1999 à 2010

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 2010

Tableau RFGM1. Activité de prélèvement/cession : répartition des greffons nationaux/internationaux (pour les patients nationaux)

Figure RFGM4. Analyse du niveau de typage HLA des donneurs inscrits par âge au 31 décembre 2010

Tableau RFGM2. Apport en nouveaux phénotypes HLA-ABDR des nouveaux donneurs inscrits en 2010 par région

Tableau RFGM3. Répartition des patients inscrits selon le centre receveur

Figure RFGM5. Répartition des patients inscrits selon leur diagnostic et leur âge 2008-2010

Figure RFGM6. Demandes de typage HLA classe I pour les patients nationaux. Étude comparative 2006-2010

Figure RFGM7. Demandes de typage HLA classe II pour les patients nationaux. Étude comparative 2006-2010

Tableau RFGM4. Répartition des sources de cellules souches hématopoïétiques selon l'âge des patients

Tableau RFGM5. Répartition des greffons de cellules souches médullaires et périphériques et des cessions d'USP en 2010 selon l'année d'inscription des patients

Figure RFGM8. Délai entre l'inscription et le prélèvement des patients ayant bénéficié d'un greffon de CSH issu de donneur en 2010

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

Figure RFGM9. Répartition des prélèvements/cessions par année et par source de CSH de 2000 à 2010 pour les patients nationaux

Figure RFGM10. Greffons nationaux ou internationaux de CSH pour patients nationaux (USP et lymphocytes exclus)

Tableau RFGM9. Activité d'inscription des banques du réseau français de sang placentaire de 1999 à 2010

Tableau RFGM10. Nombre d'USP cédées par rapport au nombre total d'unités stockées (patients nationaux et internationaux)

ACTIVITÉ DE GREFFE

Tableau CSH G1. Évolution du nombre de greffes de CSH

— 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

Figure CSH G3. Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2010 (hémopathies)

Figure CSH G4. Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2010 (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

— Activité d'autogreffe pédiatrique

Tableau CSH G5. Répartition des enfants autogreffés en 2010 selon l'âge

Tableau CSH G6. Répartition des enfants autogreffés en 2010 selon le type d'indication

— Activité globale de greffe allogénique

Tableau CSH G7. Activité d'allogreffe de CSH, par type de donneur et d'origine du greffon, en 2010

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 G8. Évolution de l'activité d'allogreffe de CSH par équipe

Tableau CSH G9. Activité d'allogreffe de CSH par type de donneur, d'origine du greffon et par équipe en 2010

Tableau CSH G10. Évolution de l'activité d'allogreffe de CSH au niveau des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)

Figure CSH G13. Répartition des indications en 2010 des allogreffes apparentées

Figure CSH G14. Répartition des indications en 2010 des allogreffes non apparentées

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 2010 des allogreffes après conditionnement d'intensité réduite

Tableau CSH G11. Transfusions de lymphocytes du donneur (DLI) en 2010

— 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 246 patients de moins de 18 ans ayant reçu une allogreffe

Tableau CSH G12. Nombre d'allogreffes apparentées et non apparentées selon l'origine des cellules et le diagnostic chez les patients de moins de 18 ans, en 2010

— 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 2001-2010)

Figure CSH G21. Survie des patients après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde ou leucémie aiguë lymphoïde, selon la période (cohorte 2001-2010)

Figure CSH G22. Survie des patients après allogreffe pour aplasie, selon la période (cohorte 2001-2010)

Figure CSH G23. Survie des adultes après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde en première rémission complète, selon le type de donneur

Figure CSH G24. Survie des adultes après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde en deuxième ou troisième rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2010)

Figure CSH G25. Survie des adultes après allogreffe pour leucémie aiguë lymphoïde en rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2010)

Figure CSH G26. Survie des enfants après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde en rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2010)

Figure CSH G27. Survie des enfants après allogreffe pour leucémie aiguë lymphoïde en rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2010)

Figure CSH G28. Survie des enfants après allogreffe de sang placentaire, selon le type de donneur (cohorte 1998-2010)

Figure CSH G29. Survie des patients après allogreffe pour aplasie acquise, selon le type de donneur (cohorte 1995-2010)

Figure CSH G30. Survie des patients après allogreffe pour aplasie constitutionnelle, selon le type de donneur (cohorte 1995-2010)

Figure CSH G31. Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour leucémie aiguë myéloïde en rémission complète (cohorte 2001-2005)

Figure CSH G32. Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour leucémie aiguë myéloïde en rémission complète (cohorte 2006-2010)

Figure CSH G33. Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour lymphome (cohorte 2001-2010)

Figure CSH G34. Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour myélome (cohorte 2001-2010)

Prélèvement, conservation et greffe de tissus



Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

ACTIVITÉ DES BANQUES DE TISSUS HUMAINS

Figure T1. Répartition des banques de tissus selon le type de tissu conservé en 2010

Tableau T1. Répartition des activités des banques selon le type de tissus et leur statut

Tableau T2. Évolution de l'activité cornées depuis 2006

Tableau T3. Évolution de l'activité membranes amniotiques depuis 2006

Tableau T4. Évolution de l'activité os massifs depuis 2006

Tableau T5. Évolution de l'activité têtes fémorales depuis 2006

Tableau T6. Évolution de l'activité peau (m²) depuis 2006

Tableau T7. Évolution de l'activité valves cardiaques depuis 2006

Tableau T8. Évolution de l'activité artères depuis 2006

Tableau T9. Évolution de l'activité veines depuis 2006

Tableau T10. Évolution de l'activité tendons, ligaments depuis 2006

Tableau T11. Volume d'activité de conservation de tissus humains en 2010

Tableau T12. Évolution du prélèvement de tissus de 2006 à 2010

Tableau T13. Évolution des distributions de tissus à une équipe de greffe pour un patient en France de 2006 à 2010

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 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 2006 à 2010 : prélèvement et distribution

Figure Co2. Devenir des malades (estimé par l'état de la liste d'attente au 28 février 2011) selon leur année d'inscription depuis 2006

Tableau Co1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats à la greffe de cornée

Tableau Co 2. 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 2010 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 2010

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

Sécurité et qualité



Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

Figure BIOV1. Évolution du nombre de déclarations d'incidents et d'effets indésirables (2007-2010)

Figure BIOV2. Nombre de déclaration d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité

Figure BIOV3. Nombre de déclarations d'incidents par typologie en 2010

Figure BIOV4. Nombre de déclarations d'effets indésirables par typologie en 2010

Tableau BIOV1. Distribution des déclarations d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité

Figure BIOV. Coordinations hospitalières auditées entre 2005 et 2010

Figure BIOV. Synthèse des scores des 7 coordinations auditées en 2010

Assistance médicale à la procréation



Le rapport médical et scientifique de la procréation et de la génétique humaines en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

Tableau AMP1. Résumé de l'activité et des résultats d'AMP en 2009

Figure AMP1. Taux de grossesses échographiques après tentative d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2009

Figure AMP2. La part des enfants nés après AMP en 2009 selon la technique et l'origine des gamètes

Tableau AMP2. Don de gamètes de 2006 à 2009

Tableau AMP3. Autoconservation de gamètes et de tissus germinaux de 2006 à 2009

Tableau AMP4. Conservation d'embryons au 31 décembre 2009

Tableau AMP5. Prise en charge des patients VIH+ (avec ou sans co-infection avec d'autres virus) en 2009

Tableau AMP6. Prise en charge des patients VHC / VHB en 2009

Tableau AMP7. AMP issue de techniques particulières : pourcentage de tentatives réalisées dans l'année selon la technique en 2009

ACTIVITÉ INTRA CONJUGALE

Tentatives réalisées

Insémination artificielle

Figure AMP3. Inséminations artificielles intra-utérines avec les spermatozoïdes du conjoint : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP8. Insémination artificielle intra-utérine avec les spermatozoïdes du conjoint : répartition de l'âge des femmes à l'insémination de 2006 à 2009

Tableau AMP9. Insémination artificielle intra-utérine avec les spermatozoïdes du conjoint : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP10. Insémination intra-utérine avec les spermatozoïdes du conjoint : issues d'accouchements de 2006 à 2009

FIV hors ICSI

Figure AMP4. FIV hors ICSI en intraconjugal : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP11. FIV hors ICSI en intraconjugal : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2006 à 2009

Tableau AMP12. FIV hors ICSI en intraconjugal : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP13. FIV hors ICSI en intraconjugal : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP14. FIV hors ICSI en intraconjugal : ovocytes et embryons de 2004 à 2009

ICSI

Figure AMP5. ICSI en intraconjugal : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP15. FIV hors ICSI en intraconjugal : issues d'accouchements de 2005 à 2009

Tableau AMP16. ICSI en intraconjugal : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2006 à 2009

Tableau AMP17. ICSI en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP18. ICSI avec spermatozoïdes éjaculés en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP19. ICSI avec recueil chirurgical de spermatozoïdes en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP20. ICSI en intraconjugal : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP21. ICSI en intraconjugal : ovocytes et embryons de 2004 à 2009

Tableau AMP22. ICSI en intraconjugal : issues d'accouchements de 2005 à 2009

TEC

Figure AMP6. TEC en intraconjugal : transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP23. TEC en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP24. TEC en intraconjugal : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP25. TEC en intraconjugal : embryons de 2006 à 2009

Tableau AMP26. TEC en intraconjugal : issues d'accouchements de 2005 à 2009

— Activités de recueil, stock et conservation

Recueil chirurgical de spermatozoïdes en vue d'AMP

Tableau AMP27. Activité de recueil chirurgical de spermatozoïdes en vue d'AMP en 2009

Autoconservation des gamètes et tissus germinaux

Tableau AMP28. Autoconservation de spermatozoïdes (hors conservation au cours d'une AMP) de 2006 à 2009

Tableau AMP29. Autoconservation d'ovocytes de 2006 à 2009

Tableau AMP30. Autoconservation de tissus ovariens de 2006 à 2009

Conservation d'embryons

Tableau AMP31. Embryons en cours de conservation au 31 décembre 2009

AMP en contexte viral

Tableau AMP32. Prise en charge des patients VIH+ ou co-infection VIH en 2009

Tableau AMP33. Prise en charge des patients VHC+ avec RNA viral+ ou avec antigènes HBs+ avec ou sans détection de DNA viral en 2009

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 2004 à 2009

Tableau AMP34. Inséminations artificielles intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : répartition selon l'âge des femmes à l'insémination de 2006 à 2009

Tableau AMP35. Inséminations artificielles intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP36. Inséminations artificielles intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2006 à 2009

Insémination artificielle intracervicale

Figure AMP8. Inséminations artificielles intracervicales avec spermatozoïdes de donneur : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP37. Inséminations artificielles intracervicales avec spermatozoïdes de donneur : répartition selon l'âge des femmes à l'insémination de 2006 à 2009

Tableau AMP38. Inséminations artificielles intracervicales avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP39. Inséminations artificielles intracervicales avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2006 à 2009

FIV hors ICSI

Figure AMP9. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP40. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2006 à 2009

Tableau AMP41. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP42. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : nombre d'embryons transférés, grossesses et réductions embryonnaires par transfert de 2006 à 2009

Tableau AMP43. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ovocytes et embryons de 2004 à 2009

Tableau AMP44. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2006 à 2009

ICSI

Figure AMP10. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP45. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2006 à 2009

Tableau AMP46. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP47. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP48. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ovocytes et embryons de 2004 à 2009

Tableau AMP49. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2005 à 2009

TEC

Figure AMP11. TEC avec spermatozoïdes de donneur : transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2004 à 2009

Tableau AMP50. TEC avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2004 à 2009

Tableau AMP51. TEC avec spermatozoïdes de donneur : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP52. TEC avec spermatozoïdes de donneur : embryons de 2006 à 2009

Tableau AMP53. TEC avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2005 à 2009

Gestion des donneurs de spermatozoïdes

Tableau AMP54. Donneurs de spermatozoïdes de 2004 à 2009

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 2005 à 2009

Tableau AMP55. AMP avec don d'ovocytes : grossesses, issues de grossesse et accouchements selon la technique de 2005 à 2009

Tableau AMP56. FIV hors ICSI avec don d'ovocytes : nombre d'embryons transférés et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP57. ICSI avec don d'ovocytes : nombre d'embryons transférés et accouchements de 2006 à 2009

Donneuses d'ovocytes

Tableau AMP58. Donneuses d'ovocytes : activité des couples donneurs et receveurs de 2005 à 2009

Tableau AMP59. Donneuses d'ovocytes : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2009

Tableau AMP60. Donneuses d'ovocytes : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2009

Accueil d'embryons

Tentatives (TEC)

Figure AMP13. AMP avec accueil d'embryons : transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2006 à 2009

Tableau AMP61. AMP avec accueil d'embryons : embryons décongelés et transférés de 2006 à 2009

Tableau AMP62. AMP avec accueil d'embryons : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP63. AMP avec accueil d'embryons : issues d'accouchements de 2006 à 2009

Gestion des couples donneurs

Tableau AMP64. AMP avec accueil d'embryons : activité des couples donneurs et receveurs de 2006 à 2009

TECHNIQUES PARTICULIÈRES

Culture prolongée

Figure AMP14. AMP avec culture prolongée : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2006 à 2009

Tableau AMP65. AMP avec culture prolongée : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2009

Tableau AMP66. AMP avec culture prolongée : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2009

Tableau AMP67. AMP avec culture prolongée : issues d'accouchements de 2006 à 2009

Écllosion assistée

Figure AMP15. AMP avec écllosion assistée : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2006 à 2009

Tableau AMP68. AMP avec écllosion assistée : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2009

Tableau AMP69. AMP avec écllosion assistée : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2009 à 2009

Tableau AMP70. AMP avec écllosion assistée : issues d'accouchements de 2006 à 2009

Maturation *in vitro*

Figure AMP16. AMP avec MIV : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2006 à 2009

Tableau AMP71. AMP avec MIV : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2006 à 2009

Tableau AMP72. AMP avec MIV : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP73. AMP avec MIV : issues d'accouchements de 2006 à 2009

IMSI

Figure AM17. AMP avec IMSI : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2006 à 2009

Tableau AMP74. AMP avec IMSI : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2006 à 2009

Tableau AMP75. AMP avec IMSI : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP76. AMP avec IMSI : issues d'accouchements de 2006 à 2009

Cycles naturels

Figure AMP18. AMP avec cycles naturels : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2006 à 2009

Tableau AMP77. AMP avec cycles naturels : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2006 à 2009

Tableau AMP78. AMP avec cycles naturels : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2006 à 2009

Tableau AMP79. AMP avec cycles naturels : issues d'accouchements de 2006 à 2009

Figure AMPV1. Évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance

AMP vigilance



Le rapport médical et scientifique de la procréation et de la génétique humaines en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

Figure AMPV2. Nombre de déclarations d'AMP vigilance en fonction des régions en 2010

Figure AMPV3. Nombre total d'incidents et/ou d'effets indésirables en fonction de la gravité en 2010

Figure AMPV4. Nombre d'incidents et/ou d'effets indésirables en fonction de la gravité en 2010

Figure AMPV5. Distribution des incidents et/ou des effets indésirables en fonction de la typologie en 2010

Figure AMPV6. Nombre d'incidents et/ou d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne en fonction de la gravité en 2010

Figure AMPV7. Nombre d'incidents et/ou d'effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP en fonction de la gravité en 2010

Figure AMPV8. Nombre d'incidents et/ou d'effets indésirables relatifs à la perte ou à la destruction accidentelle de gamètes/embryons en fonction de la gravité en 2010

Figure AMPV9. Nombre d'incidents et/ou d'effets indésirables relatifs à la structure en fonction de la gravité en 2010

Figure AMPV10. Nombre total d'incidents et/ou d'effets indésirables en fonction de l'imputabilité en 2010

Diagnostic sur l'embryon et le fœtus



Le rapport médical et scientifique de la procréation et de la génétique humaines en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

DIAGNOSTIC PRÉNATAL 2009

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2009

Cytogénétique

Tableau DPN2. Établissement du caryotype selon le temps du prélèvement en 2009

Figure DPN1. Évolution des différents modes de prélèvement pour l'établissement du caryotype

Tableau DPN3. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiquées

Figure DPN2. Pourcentage d'anomalies diagnostiquées selon le type de prélèvement

Tableau DPN4. Caryotypes fœtaux effectués et anomalies déséquilibrées diagnostiquées selon l'indication

Tableau DPN5. Anomalies fœtales découvertes en fonction des trois principales indications

Tableau DPN6. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2009

Figure DPN3. Évolution du taux d'interruptions volontaires de grossesse pour motif médical selon la pathologie observée

Tableau DPN7. Diagnostics d'anomalies chromosomiques par FISH en 2009

Tableau DPN8. Échec sur liquide amniotique selon l'âge gestationnel en 2009

Génétique Moléculaire

Tableau DPN9. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2009

Tableau DPN10. Évolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie

Tableau DPN11. Déterminations réalisées à partir de prélèvements de sang maternel en 2009

Figure DPN4. Détermination du rhésus fœtal en 2009

Figure DPN5. Évolution des méthodes de détermination du rhésus fœtal

Figure DPN6. Détermination du sexe fœtal présent dans le sang maternel

Tableau DPN12. Recherche d'anomalies chromosomiques en 2009 par technique de génétique moléculaire

Biologie infectieuse

Tableau DPN13. Description de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) en 2009

Tableau DPN14. Évolution de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) depuis 2005

Tableau DPN15. Description de l'activité de virologie en 2009

Tableau DPN16. Évolution de l'activité de virologie

Tableau DPN17. Primo infection hors signe d'appel échographique en 2009

Tableau DPN18. Infection après signe d'appel échographique en 2009

Tableau DPN19. Description de l'interféron mesuré en 2009

Activité d'hématologie et d'immunologie

Tableau DPN20. Activité d'immunologie en 2009

Biochimie fœtale

Tableau DPN21. Évolution des maladies héréditaires détectées sur antécédent familial de 2007 à 2009

Tableau DPN22. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographiques

Tableau DPN23. Évolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2007 et 2009

Tableau DPN24. Évolution des autres dosages biochimiques

Tableau DPN25. Évolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2007 et 2009

Tableau DPN26. Évolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2007 à 2009

— Marqueurs sériques

Tableau DPN27. Nombre de femmes testées par marqueurs sériques au 2^e trimestre et à risque au seuil de 1/250 en 2009

Tableau DPN28. Évolution de l'activité de marqueurs sériques du 2^e trimestre entre 2007 et 2009

Figure DPN7. Évolution de l'activité de marqueurs sériques du 2^e trimestre entre 2007 et 2009

Tableau DPN29. Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques du 2^e trimestre en 2009

CENTRES PLURIDISCIPLINAIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL 2009

Tableau CPDPN1. Résumé des activités des CPDPN de 2007 à 2009

— Interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG)

Tableau CPDPN2. Indications et termes des attestations délivrées en vue d'une IMG en 2009

Tableau CPDPN3. Évolution des indications des attestations délivrées en vue d'une IMG de 2007 à 2009

Figure CPDPN1. Issues de grossesses après un refus de délivrance d'une attestation de gravité de 2007 à 2009

Figure CPDPN2. Âge gestationnel au moment de la demande d'IMG qui a fait l'objet d'un refus de délivrance d'une attestation de gravité

Figure CPDPN3. Issues de grossesses poursuivies avec une pathologie fœtale qui a fait délivrer une attestation de gravité

Figure CPDPN4. 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

— Activités techniques en médecine fœtale dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Tableau CPDPN4. Évolution des activités techniques effectuées en médecine fœtale de 2007 à 2009

DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE 2009

Tableau DPI1. Indications disponibles pour un diagnostic préimplantatoire en France en 2009

— 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 2007 à 2009

Figure DPI1. Évolution du pourcentage de demandes acceptées par rapport aux demandes examinées

Tableau DPI3. Nombre de demandes examinées et acceptées par centre en 2009

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 2009

— Tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2009

Tableau DPI5. Indication des tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2009

Figure DPI3(1). Tentatives d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiats en France de 2007 à 2009

Figure DPI3(2). Tentatives d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiats en France de 2007 à 2009 (suite)

Figure DPI4. Transfert d'embryons immédiats suite à un diagnostic par génétique moléculaire par centre de DPI en 2009 : cycles débutés, grossesses et accouchements

Figure DPI5. Transfert d'embryons immédiats suite à un diagnostic par cytogénétique par centre de DPI en 2009 : cycles débutés, grossesses et accouchements

Tableau DPI6. Ovocytes-embryons par centre en 2009

Tableau DPI7. Indicateurs de résultats d'AMP pour DPI lors d'un transfert d'embryons immédiat en France en 2009

Figure DPI6. Accès au DPI en France en 2009

Génétique postnatale 2010



Le rapport médical et scientifique de la procréation et de la génétique humaines en France est disponible sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine :

www.agence-biomedecine.fr

Résumé de l'activité de génétique postnatale

Tableau POSTNATAL1. Laboratoires de génétique postnatale en 2010

Tableau POSTNATAL2. Activités pratiquées par les laboratoires de génétique moléculaire ayant une activité limitée en 2010

Tableau POSTNATAL3. Résumé de l'activité de génétique postnatale en 2010

Figure POSTNATAL1. Répartition géographique des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité en 2010

Activité de cytogénétique

Tableau POSTNATAL4. Activité de cytogénétique postnatale en 2010 selon l'indication

Figure POSTANATAL2. Pourcentage d'anomalies équilibrées et déséquilibrées diagnostiquées en cytogénétique postnatale en 2010 par caryotype par rapport au nombre d'analyses de cytogénétique

Activité de recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

Tableau POSTNATAL5. Analyses ciblées par puce en 2010

Tableau POSTNATAL6. Analyse pangénomique par puce en 2010

Activité de génétique moléculaire

Tableau POSTNATAL7. Activité de génétique moléculaire postnatale en 2010 (hors pharmacogénétique)

Tableau POSTNATAL8. Type de test en génétique moléculaire en 2010

Tableau POSTNATAL9. Nombre de tests et de laboratoires pour une maladie étudiée par au moins dix laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2010

Tableau POSTNATAL10. Description des maladies de génétique moléculaire postnatale en 2010

Figure POSTNATAL3. Pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés

Tableau POSTNATAL11. Nombre de tests effectués et rendus pour la dystrophie myotonique de Steinert en 2010

Tableau POSTNATAL12. Niveau, type de transmission et type de test lors du dépistage de la dystrophie myotonique de Steinert en 2010

Tableau POSTNATAL13. Activité de pharmacogénétique en 2010

Tableau POSTNATAL14. Maladies pour lesquelles au moins 150 tests ont été effectués en pharmacogénétique en 2010

Assistance médicale à la procréation en bref

• Données générales de l'AMP en 2009

57 301 inséminations artificielles*

74 415 tentatives de fécondation *in vitro* (FIV¹, ICSI² et TEC³)*

21 759 enfants nés de l'AMP*

¹ fécondation *in vitro*

² injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

³ transfert d'embryons congelés

* données non exhaustives, taux de participation de 100 %
des centres clinico-biologiques et de 95,3 % des laboratoires d'AMP

• Dons de gamètes en 2009

7,7 % des inséminations artificielles

3,2 % des tentatives des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI et TEC)

1 319 enfants conçus

Diagnostiques en bref

• Diagnostic prénatal : données 2009

Techniques d'analyse	Nombre de laboratoires autorisés	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	75	74 629	3 849
Génétique moléculaire	53	2 728	534
Biologie infectieuse	50		
- Parasitologie		1 117	105
- Virologie		4 906	160
Biochimie fœtale et marqueurs sériques maternels	100		
- Biochimie fœtale		10 313	328
- Marqueurs sériques maternels		660 629 ^a	550 ^b

(a) nombre de femmes testées; (b) nombre de trisomies 21 diagnostiquées

• Diagnostic préimplantatoire : données 2009

Nombre de centres : **3**

Nombre de demandes acceptées : **426**

Nombre de naissances : **59**

• Diagnostic postnatal : données 2010

Techniques d'analyse	N
Cytogénétique	
Nombre d'analyses totales	84 925
<i>par caryotypes</i>	70 997
<i>par FISH</i>	13 928
Génétique moléculaire	
Nombre d'analyses totales	361 169
<i>Nombre de diagnostics disponibles</i>	1 205
<i>Nombre de diagnostics réalisés</i>	1 024

Prélèvement et greffe en bref

• Greffe de cellules souches hématopoïétiques 2010

Nombre de greffes autologues : **3 047** | Nombre de greffes allogéniques : **1 671**

Âge moyen des adultes allogreffés : **48** ans

| Origine des cellules

Type de greffe	Sang périphérique	Moelle osseuse	Sang placentaire	Total
Apparentée	417	299	7	723
Non apparentée	523	222	203	948
Total	940	521	210	1 671

• Registre France Greffe de Moelle 2010

16 191 donneurs volontaires de moelle osseuse inscrits, ce qui porte le nombre total de donneurs à **187 519**.

2 562 unités de sang placentaire (USP), ce qui porte le nombre total d'USP disponibles au 31/12/2010 à **10 906**.

356 cessions d'USP et **737** prélèvements de donneurs de CSH réalisés pour constituer **960** greffons pour le bénéfice de patients nationaux.

51 cessions d'USP et **77** prélèvements de donneurs de CSH ont été réalisés pour le bénéfice de **128** patients internationaux.

• Prélèvement de tissus 2010

9 780 cornées prélevées

60 donneurs prélevés d'os

184 donneurs prélevés de peau

277 donneurs prélevés de vaisseaux

147 donneurs prélevés de valves

	Réceptionnés	Distribués	Importés	Exportés
Cornées	9 790	4 037	0	204
Peau (m ²)	39,8	23,8	5,6	0
Membranes amniotiques	2 450	2 331	0	0
Artères	648	527	40	0
Veines	3 159	566	0	14
Valves cardiaques	417	178	60	0
Os massif	129	208	68	1
Têtes fémorales	18 651	10 079	333	701

Prélèvement et greffe en bref

• Insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en 2009

Nombre de malades en IRCT au 31/12/2009 :

33 000 en greffe rénale

35 000 en hémodialyse périodique

2 700 en dialyse péritonéale

Nombre de nouveaux malades en IRCT en 2009 :

320 en greffe rénale

8 300 en hémodialyse périodique

1 000 en dialyse péritonéale

Estimations France entière à partir des données de 23 régions ayant participé au registre REIN en **2009**.

• Prélèvement d'organes 2010

	Sujets en état de mort encéphalique	Donneurs décédés après arrêt cardiaque
Recensés	3 049	121
Prélevés	1 476	62
Non prélevés	1 573	59
Opposition (%)	1 028 (33,7 %)	32 (26,4 %)
Moyenne d'âge	52,9	42,9

• Donneurs vivants* de rein

Prélevés	283
Moyenne d'âge	47,7

* hors résidus opératoires

• Donneurs vivants* de foie

Prélevés	19
Moyenne d'âge	39,5

* hors dominos

• Greffe d'organes en 2010

	Nombre total de candidats à la greffe en 2009*	Nombre total de candidats à la greffe en 2010*	Nombre de malades greffés en 2010	Nombre de malades décédés en attente de greffe en 2010***	Nombre de malades sortis de la liste d'attente en 2010
Cœur	783	766	356	76	51
Cœur-poumons	60	51	19	4	5
Poumon	448	448	244	21	20
Foie	2 135	2 385	1 092	169	192
Rein	10 795	11 659	2 892	-	177
Pancréas**	278	276	96	-	26
Intestin	33	28	9	3	4
Tous organes	14 532	15 613	4 708	273	475

* nombre de malades restant en liste d'attente au 1^{er} janvier auxquels s'ajoutent les malades inscrits dans l'année ; **greffes d'ilots non comptées ; *** hors rein et pancréas



Rapport annuel 2010

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