

DON
HIQUE
ORGANES
MOELLE OSSEUSE
TRANSPARENCE
GREFFE MÉDECIN
DIAGNOSTIC QUALITÉ DE VIE
AMP
MOELLE OSSEUSE
NAISSANCE CELLULES FORMATION
ÉTHIQUE DÉVELOPPEMENT
CONNAISSANCE

RAPPORT ANNUEL 2013

SOMMAIRE

01 L'identité de l'Agence

L'Agence en bref **08**

Panorama des missions **09**

L'organisation **15**

Les orientations stratégiques :
axes du contrat d'objectifs
et de performance 2012-2015 **20**

La déontologie de l'expertise **26**

Le conseil d'orientation **28**

L'expertise médicale
et scientifique **31**

- Le comité médical
et scientifique **31**
- Les instances dédiées **32**
- Les groupes de travail
et les collègues d'experts **32**
- L'ouverture aux parties
prenantes **33**

Regard transversal sur
les missions et les méthodes
de l'Agence **34**

- Sécurité et qualité dans
l'utilisation de produits
du corps humain – organes,
tissus et cellules – à des fins
thérapeutiques **34**
- Évaluation et qualité
des données **37**
- Formation des professionnels
de santé **39**
- Communication **42**
- Soutien à la recherche **43**
- Financement et organisation
des activités de soins **44**
- Action internationale **46**

Les Journées de l'Agence
de la biomédecine **47**

02 L'action de l'Agence

Les faits marquants
de l'année 2013 **50**

L'amélioration de l'accès à la greffe **52**

- De l'inscription en attente
d'une greffe d'organes
à l'attribution des greffons **53**
 - La gestion de la liste d'attente **53**
 - La gestion du registre national des refus **53**
 - La régulation, la répartition
et l'attribution des greffons **54**
- L'appui et l'animation en région **58**
- Augmenter le prélèvement
d'organes et de tissus **58**
 - Le donneur décédé en état
de mort encéphalique **60**
 - Le donneur décédé après
arrêt circulatoire **67**
 - La greffe à partir de donneur vivant **69**
- Améliorer l'accès
à la greffe d'organes **73**
 - La greffe cardiaque **74**
 - La greffe pulmonaire
et cardiopulmonaire **74**
 - La greffe hépatique **75**
 - La greffe rénale **75**
 - La greffe pancréatique **76**
 - La greffe intestinale **77**
 - L'accès à la greffe
des patients immunisés **79**
- Les allogreffes composites
de tissus vascularisés **79**
- Le prélèvement
et la greffe de tissus **80**
- La sécurité et la qualité
du prélèvement et de la greffe
d'organes et de tissus **82**
- Appui aux territoires d'outre-mer **84**
- Améliorer l'accès à la greffe
de cellules souches
hématopoïétiques **84**
 - Le don de cellules souches
hématopoïétiques **85**
 - La greffe de cellules souches
hématopoïétiques **91**
- Les avis sur autorisations **95**
- Le registre REIN et la cohorte
CKD-REIN **96**

- L'appel d'offres « recherche » 99
- La lutte contre le trafic d'organes 100

L'amélioration des conditions de prise en charge en assistance médicale à la procréation et en diagnostic prénatal, préimplantatoire et génétique 102

- L'assistance médicale à la procréation 104
 - Les nouvelles techniques en AMP 105
 - La préservation de la fertilité 106
 - Le don d'ovocytes 107
 - L'accueil d'embryons 109
 - L'AMP en contexte viral 110
 - L'évaluation et le suivi des activités d'AMP 110
 - La sécurité et la qualité de l'AMP 113
 - Le financement des activités d'AMP 114
 - La lutte contre le tourisme procréatif 115
- Le diagnostic prénatal 116
 - Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal 117
 - Les activités des laboratoires de diagnostic prénatal 118
- Le diagnostic préimplantatoire 122
- La génétique postnatale 123
- Les autorisations, agréments et contrôles 127
- L'appel d'offres « recherche » 132

L'encadrement de la recherche sur l'embryon 133

- Les autorisations et contrôles 134
- Le point sur quelques faits marquants 136

L'information sur les neurosciences 146

L'action internationale 148

- Instances internationales 148
 - Union européenne et programmes européens 148
 - Conseil de l'Europe 150
- Collaborations avec les autres agences européennes 151
- Coopération 151

03 Les ressources

Le système d'information 158

La politique de ressources humaines 161

- Le schéma directeur des ressources humaines 162
- Le projet d'établissement 164
- La communication interne 164
- Les effectifs 165
- Les instances représentatives du personnel 167
- La formation interne et les congrès 167

Le bilan financier et la performance 169

- Le bilan financier 169
- Le renforcement de la maîtrise des risques comptables et financiers 172
- La professionnalisation de l'achat public 173

04 Annexes

- Sigles employés 174
- Suivi du contrat d'objectifs et de performance 176
- La composition des instances 180
- Rapport de synthèse Traitements pharmacologiques dans l'autisme 186





LE MOT DE LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Au moment de quitter l'Agence de la biomédecine, cet éditorial me donne l'occasion de saluer tous ceux qui, pendant les 6 années au cours desquelles j'ai exercé les fonctions de directrice générale, ont œuvré au sein de l'Agence, dans les établissements de santé, les administrations sanitaires, les associations de patients... pour permettre l'accomplissement des missions difficiles et ambitieuses que le Législateur lui a confiées.

Malgré une conjoncture économique très difficile, l'année 2013 a été riche et intense et le présent rapport revient sur les principaux résultats obtenus. Je voudrais en souligner deux qui correspondent à des attentes fortement exprimées lors des débats de préparation de la loi de bioéthique de 2011 : la première campagne de promotion de la greffe rénale avec donneur vivant à destination du grand public et la première évaluation par l'Agence des résultats des centres d'assistance médicale à la procréation réalisant des fécondations *in vitro*. Les nombreux travaux qui sont détaillés dans les pages du rapport n'ont pu être menés à bien que grâce à l'engagement des équipes de l'Agence et des professionnels des disciplines concernées et aux orientations fortes données par le contrat de performance signé avec la direction générale de la santé.

Depuis six ans, la lecture des rapports successifs montre la forte augmentation de l'activité mais aussi l'accroissement plus important encore de la demande des malades. Dans les domaines si sensibles des éléments et produits du corps humain, l'enjeu des années à venir est bien sûr de poursuivre l'augmentation de l'activité mais, au même niveau, de maintenir la qualité et la sécurité des soins tant pour les donneurs

que pour les receveurs. Il faut toujours garder à l'esprit que l'Agence de la biomédecine a été créée par la loi de bioéthique pour réguler des domaines d'excellence médicale. Dans l'exercice de ses missions, elle doit incarner avec fierté et fermeté les valeurs d'éthique et de solidarité énoncées par la loi française et les conventions internationales et porter avec les professionnels les chantiers d'amélioration de la qualité des soins et de l'efficacité. Je sais que la communauté constituée autour des domaines dont l'Agence a la charge, qui a montré sa cohésion notamment lors des journées de l'Agence en mai 2013, continuera, dans les années à venir, à promouvoir ces valeurs auprès de toute la société française.

EMMANUELLE PRADA-BORDENAVE

*Directrice générale
de l'Agence de la biomédecine*



LE MOT DE LA PRÉSIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Cette année qui correspond à l'achèvement de mon mandat me permet de refaire l'historique de six années où j'ai eu le grand honneur de présider le conseil d'administration de l'Agence de Biomédecine.

J'ai pu exercer cette responsabilité avec beaucoup de fierté grâce à une confiance réciproque avec la directrice générale et à l'efficacité des membres de l'Agence et du conseil d'administration. Nous avons eu de façon constante des séances du conseil très structurées et qui ont toujours suscité l'intérêt et parfois l'enthousiasme de ces différents membres. J'ai pu mesurer d'autre part, cette dernière année malgré une tension budgétaire importante combien l'Agence de la biomédecine a continué à travailler avec détermination et efficacité dans chacun des domaines de compétences qui sont les siens.

Plusieurs points forts cette année sont à souligner avec :

1. Tout d'abord la mise en place d'un régime d'autorisation sous conditions pour les recherches sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines (loi du 6 août 2013).
2. L'inscription de plus de 20 000 nouveaux donneurs sur le registre national des donneurs de cellules souches hématopoïétiques, ce qui représente une belle performance mais surtout qui augmente considérablement les chances des patients en attente de greffe lorsqu'une indication a été posée.

3. Pour la première fois, une évaluation des centres d'assistance médicale à procréation qui permet aux centres d'améliorer leurs pratiques et de mieux prendre en charge les couples dans des conditions optimales de qualité et de sécurité.
4. Et enfin une augmentation sensible du nombre de greffes à partir de donneurs vivants, avec une progression de 12 % par rapport à l'année précédente facilitant ainsi l'accès à la greffe pour les patients en insuffisance rénale chronique terminale.

Le succès répété des Journées de l'Agence est l'image parfaite du partage de l'expertise de l'Agence de la biomédecine avec les professionnels de santé quel que soit leur spécificité et leur grade et avec les associations. Ces journées sont également une démonstration de l'intérêt de l'Agence pour le « terrain » et de sa volonté de transmettre toute la force de ses valeurs.

Ces valeurs, que sont la transparence, l'équité de l'accès aux soins, et l'éthique, encadrent l'ensemble des activités de l'Agence de la biomédecine, elles sont également garantes de son bon fonctionnement et assurent, à l'ensemble des patients une prise en charge de qualité quel que soit le domaine d'activité. Le réseau de professionnels qui accompagne chaque jour l'Agence, le ministère de la santé, l'ensemble des acteurs avec lesquels l'Agence remplit ses missions, chacun dans son rôle, œuvre pour qu'au bout du compte les patients soient toujours mieux pris en charge, dans un souci permanent d'équité et de grande solidarité.

MAURICETTE MICHALLET

*Présidente du conseil d'administration
de l'Agence de la biomédecine*

les
Journées
de l'Agence
de la biomédecine

DIVERSITÉ, SINGULARITÉ
ET SIMILITUDE

01

les
Journées
de l'Agence
de la biomédecine

DIVERSITÉ, SINGULARITÉ
ET SIMILITUDE

Agence de la
biomédecine

Jeudi 30 et vendredi 31 mai 2013

Université Paris Descartes, Paris

L'IDENTITÉ DE L'AGENCE

L'Agence en bref	08
Panorama des missions	09
L'organisation	15
Les orientations stratégiques	20
La déontologie de l'expertise	26
Le conseil d'orientation	28
L'expertise médicale et scientifique	31
Regard transversal sur les missions et méthodes de l'Agence	34
Les Journées de l'Agence de la biomédecine	47

L'AGENCE EN BREF

STATUT ET MISSIONS

Créée par la loi de bioéthique de 2004, l'Agence de la biomédecine est une agence sanitaire sous tutelle du ministère de la Santé. Elle exerce des **missions d'encadrement, d'accompagnement, d'évaluation et d'information** dans un vaste champ d'intervention couvrant la greffe, la reproduction, l'embryologie et la génétique humaines, c'est-à-dire toutes les thérapeutiques utilisant des éléments du corps humain (organes, tissus, cellules, gamètes), à l'exception du sang.

Autorité de référence dans ces domaines, l'Agence de la biomédecine a développé une expertise médicale, scientifique, juridique, éthique en son sein et en relation avec les professionnels de santé.

Toute son action a pour objectif l'amélioration de l'accès aux soins pour tous les patients, de leur prise en charge et de la qualité des soins proposés, dans le respect des règles de sécurité sanitaire et des principes éthiques et d'équité.

BUDGET ET EFFECTIFS

Pour remplir ses missions, l'Agence a bénéficié en 2013 d'un budget de 87,2 m€ de fonctionnement et 2,6 m€ d'investissement. 276 collaborateurs, sous statut de droit public, concourent à la réalisation de ses objectifs.

VALEURS

L'Agence de la biomédecine fonde sa crédibilité en tant qu'autorité de référence non seulement sur son expertise mais aussi sur ses valeurs de transparence, d'équité et d'éthique qui garantissent la confiance des professionnels de santé et du grand public.

Transparence sur son propre rôle, sur son fonctionnement et sur les règles appliquées dans ses différents champs de compétence. Transparence dans les résultats des évaluations qu'elle conduit. Elle est ainsi particulièrement vigilante à la mise en ligne des déclarations d'intérêts pour garantir l'indépendance de son expertise et produit de nombreux rapports. Elle s'assure de la présence des associations de patients et d'usagers dans ses instances et les consulte dans les processus de décision.

Équité de l'accès aux soins et de la prise en charge, pour chaque patient. De la façon la plus équitable possible, l'Agence garantit à chacun les soins dont il a besoin dans le respect des règles sanitaires. Elle élabore avec les professionnels les règles d'attribution des greffons et veille à ce que le principe d'équité soit respecté.

Éthique dans les activités qu'elle encadre et qui utilisent des éléments du corps humain à des fins thérapeutiques. Elle doit résoudre les questions éthiques que cela pose en conformité stricte avec la loi de bioéthique. Elle veille ainsi au respect des trois principes fondamentaux des dons qu'elle encadre : gratuité, volontariat et anonymat.

PANORAMA DES MISSIONS

L'Agence de la biomédecine est compétente dans les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaines, qui comprennent :

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

La loi de bioéthique de 2011 a par ailleurs confié à l'Agence de la biomédecine une mission d'information du Parlement et du Gouvernement sur les neurosciences.

- participer à l'élaboration, l'évolution et l'application d'une stratégie et de la réglementation pour chaque activité relevant de sa compétence, en liaison avec les services de l'État, les associations et les professionnels de santé (plans d'action, décrets d'application, arrêtés, règles de bonnes pratiques...);
- mettre en œuvre les nouvelles dispositions réglementaires et assurer l'accompagnement des professionnels de santé dans leur application, en particulier par la formation ;
- évaluer les résultats des activités médicales et biologiques relevant de sa compétence pour mesurer leur efficacité et concourir à l'évolution des pratiques ;
- soutenir la recherche médicale et scientifique dans son champ de compétence ;
- participer à l'élaboration des règles communautaires et des accords internationaux et intervenir en faveur du développement à l'étranger des activités relevant de son champ de compétence.

UNE MISSION GÉNÉRALE D'ENCADREMENT, D'ACCOMPAGNEMENT, D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION

La mission de l'Agence de la biomédecine consiste à sécuriser l'offre de soins, à la rendre accessible à tous et à améliorer sa qualité et sa sécurité en conformité avec les principes éthiques.

Différents types d'intervention structurent sa mission :

- contribuer, par l'encadrement, le contrôle et l'évaluation, au respect des règles de sécurité sanitaire et à l'amélioration de la qualité et de la transparence des activités médicales et biologiques relevant de sa compétence ;

DES MISSIONS SPÉCIFIQUES DANS LES DIFFÉRENTS DOMAINES

Dans le domaine de la greffe :

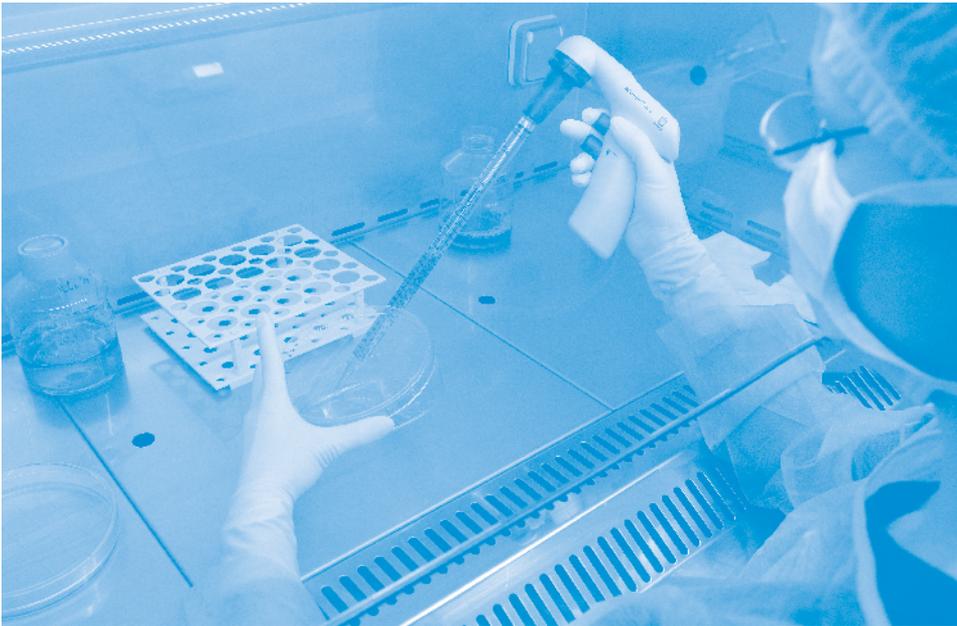
- donner un avis aux agences régionales de santé qui délivrent les autorisations d'activité des établissements réalisant les prélèvements et les greffes ;
- gérer la liste nationale des personnes en attente de greffe d'organes et de cornées ainsi que le registre national des refus de prélèvement ;
- assurer la régulation des prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons ;
- gérer le fichier national des volontaires au don de moelle osseuse ainsi que le fichier national des unités de sang placentaire disponibles ;
- élaborer les règles de répartition des organes ;
- évaluer les résultats des activités et en assurer la publication ;
- gérer le registre des « paires » pour la réalisation des dons croisés d'organes entre personnes vivantes ;
- organiser le travail des comités d'experts autorisant le prélèvement sur donneur vivant ;



- suivre l'état de santé des donneurs vivants d'organes et des cellules souches hématopoïétiques ;
- développer l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules, et mettre en œuvre la promotion du don ;
- établir un état des lieux régulier des éventuels trafics d'organes et des mesures de lutte contre ces trafics.

Dans le domaine de la reproduction :

- donner un avis aux agences régionales de santé qui délivrent les autorisations d'activité des centres cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation ;
- délivrer les autorisations d'études sur l'embryon *in vitro* (cette mission a pris fin avec la loi du 6 août 2013 modifiant le régime de ces études) ;
- délivrer les autorisations des techniques visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation ;
- mettre en œuvre un dispositif de vigilance pour les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) ;
- évaluer et assurer la publication régulière des résultats de chaque centre d'assistance médicale à la procréation, diligenter des missions d'appui et de conseil, voire proposer des recommandations d'indicateurs chiffrés à certains centres ;
- délivrer les autorisations d'importation et d'exportation des cellules reproductives (les gamètes : spermatozoïdes et ovules) ou de déplacement d'embryons ;
- mettre en place un suivi de la santé des personnes ayant recours à l'assistance médicale à la procréation et des enfants qui en sont issus, ainsi que des donneuses d'ovocytes ;
- développer l'information sur le don de gamètes et mettre en œuvre la promotion de ce don ;
- établir un état des lieux régulier des éventuels trafics de gamètes et des mesures de lutte contre ces trafics.



Dans le champ du diagnostic anténatal et de la génétique postnatale :

- délivrer les autorisations d'activité des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et des centres de diagnostic préimplantatoire et exercer le contrôle de leurs activités (mission d'inspection) ;
- donner un avis aux agences régionales de santé qui délivrent les autorisations d'activité des laboratoires de cytogénétique, y compris moléculaire, et de génétique moléculaire ;
- agréer les praticiens pour les activités de diagnostic préimplantatoire et de génétique humaine ;
- délivrer les autorisations de diagnostic préimplantatoire associé au typage HLA.

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

- délivrer les autorisations de protocoles de recherche *in vitro* sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines ;
- délivrer les autorisations d'importation, d'exportation et de conservation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche ainsi que les autorisations de conservation d'embryons à des fins de recherche ;
- s'assurer que les travaux sont menés en conformité avec les conditions de délivrance de l'autorisation et les règles éthiques (mission d'inspection) ; l'Agence peut suspendre ou retirer les autorisations qu'elle a délivrées ;
- évaluer l'état d'avancement des recherches sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains ; cette évaluation inclut un comparatif avec les recherches concernant les cellules souches adultes, les cellules pluripotentes induites et les cellules issues du sang de cordon, du cordon ombilical et du placenta, ainsi qu'un comparatif avec la recherche internationale.

COMPÉTENCES JURIDIQUES EN MATIÈRE D'AUTORISATION ET D'INSPECTION

ACTIVITÉ AUTORISÉE	ENTITÉS OU ACTEURS AUTORISÉS	COMPÉTENCE DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE	LE CAS ÉCHÉANT, AUTRE AUTORITÉ COMPÉTENTE POUR L'AUTORISATION
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	Établissements (équipes de greffe)	avis	ARS
Préparation, conservation et utilisation de tissus et de cellules et préparation de thérapie cellulaire	Banques de tissus (établissements publics et privés) et unités de thérapie cellulaire	avis	ANSM
Préparation, conservation, distribution, cession, importation, exportation des préparations de thérapie cellulaire xénogénique	Établissements ou organismes	avis	ANSM
Importation et exportation de tissus, cellules, produits de thérapie génique et cellulaire à des fins thérapeutiques	Banques de tissus (établissements publics et privés) et unités de thérapie cellulaire	avis	ANSM
Importation de cellules souches hématopoïétiques non apparentées en vue d'une greffe	Établissements	avis	ANSM
Importation et exportation d'organes, tissus et cellules à des fins scientifiques	Établissements publics et privés	avis	ministère de la Recherche
Produits thérapeutiques annexes – autorisation de mise sur le marché (AMM)	Établissements et laboratoires	avis sur demande d'AMM	ANSM
Recherches biomédicales portant sur la greffe ou l'utilisation d'organes, tissus, cellules humaines ou animales	Établissements, équipes de greffe et de recherche	avis	ANSM

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

Techniques d'amélioration des procédés biologiques utilisés en AMP ⁽¹⁾	(1)	autorisation et contrôle	
Activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP)	Établissements et laboratoires	avis	ARS
Activités de diagnostic prénatal (DPN)	Établissements et laboratoires Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)	avis autorisation et contrôle	ARS
Activités de diagnostic préimplantatoire (DPI)	Centres de diagnostic préimplantatoire (CPDPI) Praticiens	autorisation et contrôle agrément et contrôle	
Extension du diagnostic préimplantatoire (DPI associé au typage HLA)	CPDPN pour les couples	autorisation et contrôle	
Réalisation d'exams des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales	Établissements et laboratoires Praticiens	avis agrément et contrôle	ARS
Déplacements d'embryons	Couples	autorisation et contrôle	
Importation et exportation de cellules reproductives (gamètes)	Établissements et laboratoires pour les couples	autorisation et contrôle	
Produits thérapeutiques annexes – autorisation de mise sur le marché (AMM)	Établissements et laboratoires	avis sur demande d'AMM	ANSM
Protocoles d'étude sur l'embryon ⁽²⁾	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	
Protocoles de recherche <i>in vitro</i> sur les cellules souches embryonnaires humaines et l'embryon humain	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	
Importation et exportation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	
Conservation des embryons humains et des cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	

 1. La liste des techniques autorisées est publiée sur www.agence-biomedecine.fr <site des professionnels> <AMP> <Procédés et techniques d'AMP>.

2. Cette compétence a pris fin avec la loi du 6 août 2013 modifiant le régime juridique de ces études.

L'instruction des avis sur autorisations, des autorisations et des agréments est assurée par la direction juridique de l'Agence, avec l'appui des médecins des différentes directions médicales.

La directrice générale de l'Agence recueille l'avis du conseil d'orientation préalablement aux décisions d'autorisation d'activité des CPDPN et des CPDPI, aux décisions d'autorisation de DPI associé à un typage HLA et aux décisions d'autorisation ayant trait à la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et les embryons humains. Pour ces dernières, un collège d'experts spécifique intervient systématiquement dans l'analyse des demandes.

RAPPELS

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

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

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

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

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

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

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

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

Déplacement d'embryons : entrée d'embryons sur le territoire national, ou sortie, en vue de poursuivre 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 128.

L'ORGANISATION

Établissement public administratif sous tutelle du ministère de la Santé, l'Agence est administrée par un **conseil d'administration** amené à se prononcer sur les orientations générales de l'institution, le programme d'investissements, le rapport annuel d'activité, le budget et les comptes, les subventions éventuellement attribuées par l'Agence ainsi que sur l'acceptation et le refus de dons et legs, ceci en application des dispositions des articles L. 1418-3 et R. 1418-13 du CSP. Le conseil d'administration est régulièrement tenu informé sur les évolutions importantes ou les dossiers majeurs (contrôle interne comptable et financier, évolution des contentieux, politique de communication, mise en œuvre des dispositifs relatifs à la gestion des déclarations publiques d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire...).

Composé de 33 membres représentant le ministère de tutelle ainsi que les principaux partenaires institutionnels et professionnels avec lesquels l'Agence travaille (article R. 1418-6 du CSP), il est présidé depuis juillet 2008 par la Professeure Mauricette Michallet, spécialiste en hématologie exerçant aux Hospices civils de Lyon.

En 2013, le conseil s'est réuni à trois reprises et a été amené à délibérer sur 20 dossiers. Dans le même temps, 12 dossiers présentant une importance particulière pour la vie de l'institution ont fait l'objet d'un point

d'information et d'échanges avec les administrateurs. Parmi les dossiers soumis à délibération, on citera plus particulièrement le compte et rapport financier 2012, les projets de marchés pour les campagnes de communication sur le don de gamètes et sur le don de cellules souches hématopoïétiques, la réforme des tarifs de rétribution des formateurs vacataires, le budget 2014 ainsi que trois décisions modificatives du budget 2013.

Le renouvellement du conseil d'administration interviendra en 2014.

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

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

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

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

Outre l'élaboration et le suivi de la stratégie d'amélioration de l'accès à la greffe, en relation avec les professionnels concernés, les deux directions du prélèvement et de la

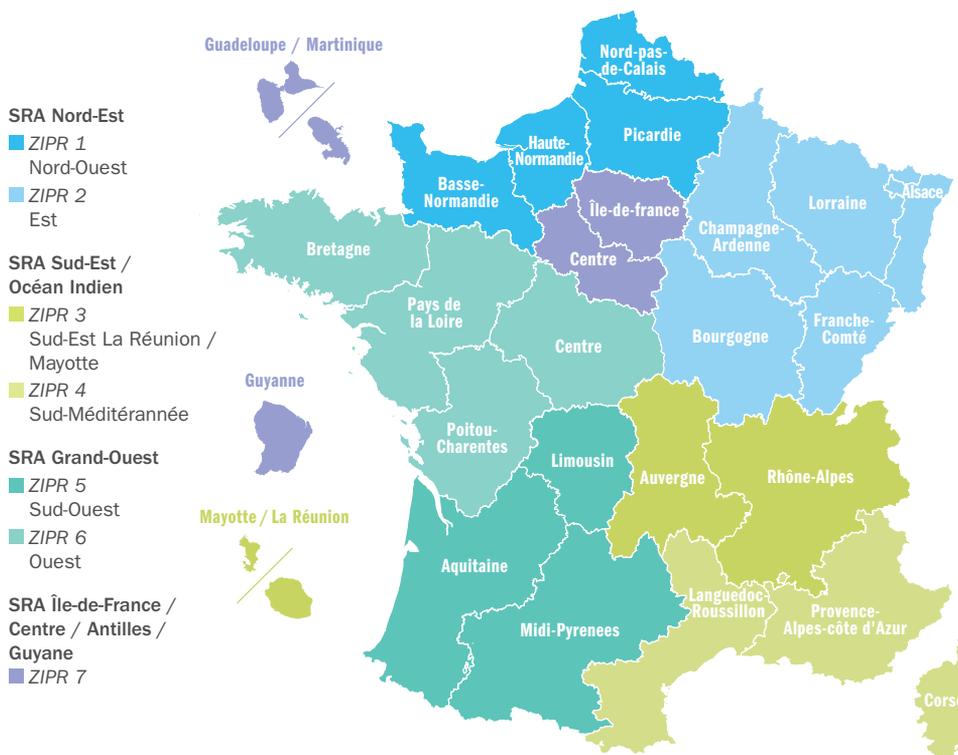


greffe remplissent des missions opérationnelles. La DPGCSH gère le fichier national des donneurs de moelle osseuse et le fichier national des unités de sang placentaire disponibles et assure leur interrogation et leur interconnexion avec les registres étrangers. Elle réalise ainsi la recherche de donneurs compatibles avec les patients nationaux et internationaux pour lesquels une indication d'allogreffe de CSH non apparentée a été posée. La DPGOT gère quant à elle les listes nationales des patients en attente de greffe d'organe ou de cornée ainsi que le registre des refus de prélèvement, la régulation des prélèvements d'organes et la répartition et l'attribution des greffons. Les quatre services de régulation et d'appui (SRA) implantés en région sont rattachés à la DPGOT, chacun ayant la responsabilité d'une ou deux des sept zones interrégionales de prélèvement et de répartition des greffons (ZIPR) ajustées aux interrégions des schémas interrégionaux

d'organisation sanitaire (SIOS). Ce découpage géographique permet d'assurer la continuité des prélèvements et des greffes sur l'ensemble du territoire national :

- SRA Nord-Est : ZIPR 1 - Nord-Ouest (Basse-Normandie, Haute-Normandie, Nord-Pas-de-Calais, Picardie) et ZIPR 2 - Est (Alsace, Bourgogne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Lorraine).
- SRA Sud-Est / Océan Indien : ZIPR 3 - Sud-Est (Auvergne, Rhône-Alpes, La Réunion, Mayotte) 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, Île-de-France, Eure-et-Loir, Loiret).

ORGANISATION TERRITORIALE DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE





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

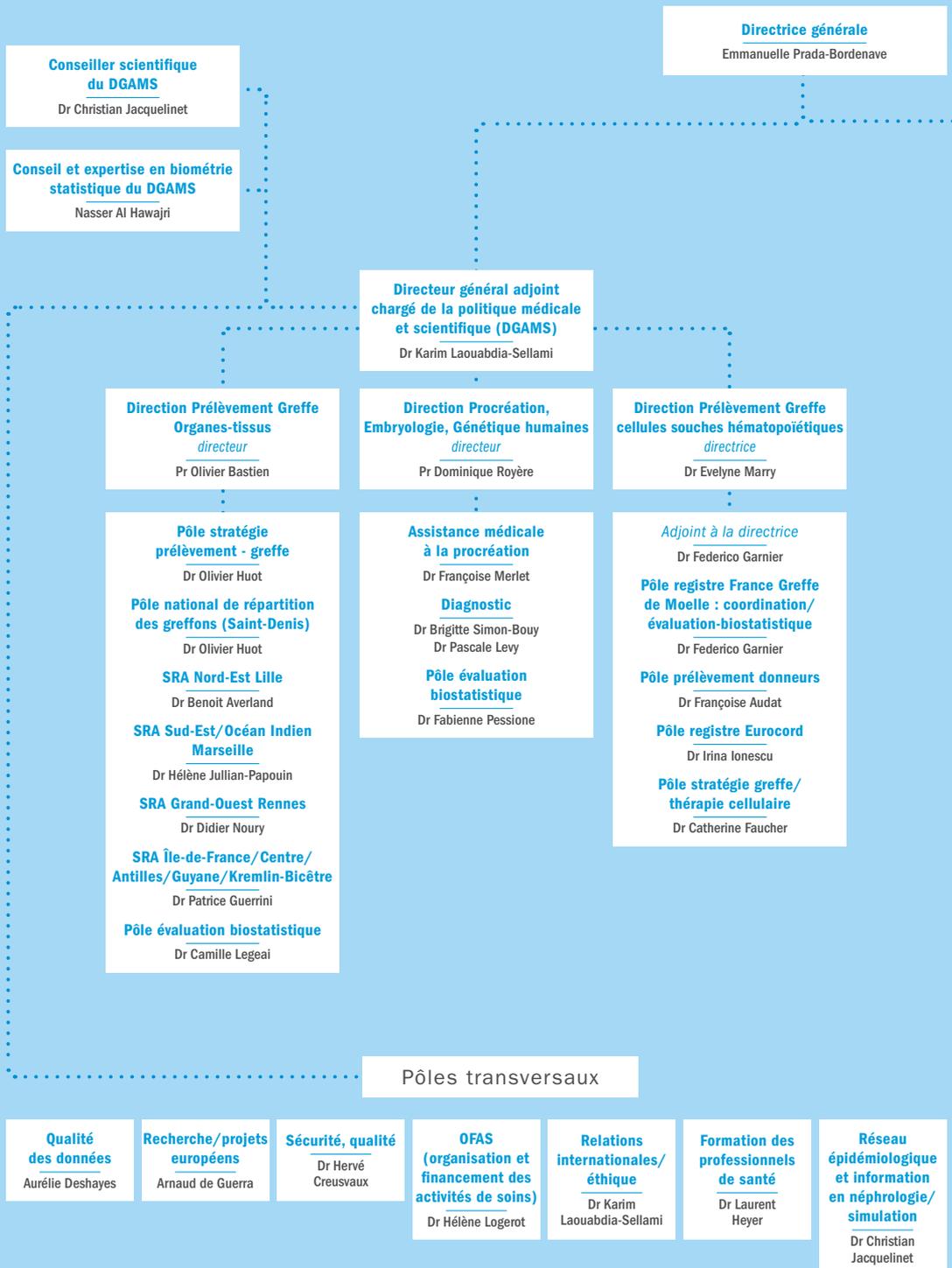
- la direction des systèmes d'information définit et met en œuvre le schéma directeur des systèmes d'information ; elle assure le maintien en conditions opérationnelles de l'ensemble des équipements, réseaux et logiciels, ainsi que la sécurité des systèmes ;
- la direction administrative et financière a en charge l'élaboration et la gestion financière et comptable du budget, le contrôle de gestion, le fonds documentaire, les déplacements, 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'agrément et d'avis sur autorisations. Elle conseille juridiquement l'ensemble des services de l'Agence (droit des contrats, assurances, CNIL, contentieux...) et assure le secrétariat du conseil d'orientation de l'Agence ;
- la direction des ressources humaines a en charge la politique de ressources humaines, la gestion individuelle et collective des agents, la formation et le dialogue social ;

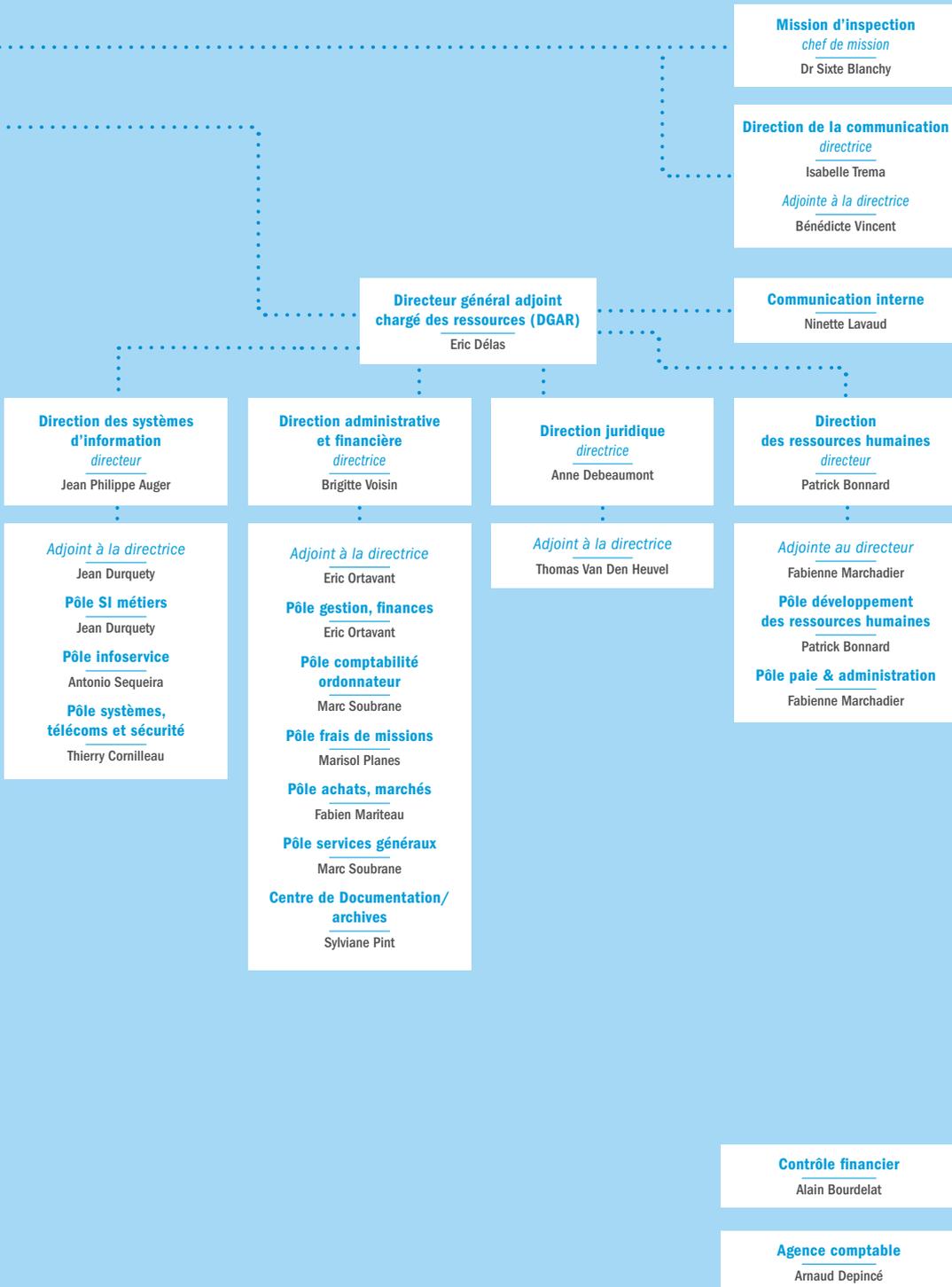
- la communication interne accompagne la direction générale dans sa politique d'information en direction des agents. À ce titre, elle est force de propositions pour construire des actions de communication à destination des collaborateurs. Elle pilote le site intranet de l'Agence et prend en charge l'organisation des événements destinés à l'information du personnel.

La mission d'inspection et la direction de la communication sont directement placées auprès de la directrice générale :

- la mission d'inspection, placée sous la responsabilité d'un médecin inspecteur de santé publique, participe à l'instruction des dossiers de demande d'autorisation et contrôle les activités qui relèvent d'une autorisation de l'Agence ;
- la direction de la communication définit et met en œuvre la politique d'information et de communication vers les professionnels et le grand public, pour l'essentiel des actions de promotion du don. Elle assure également les relations avec la presse.

ORGANIGRAMME DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE EN 2013





LES ORIENTATIONS STRATÉGIQUES : AXES DU CONTRAT D'OBJECTIFS ET DE PERFORMANCE 2012-2015

Le **CONTRAT d'OBJECTIFS**
et de **PERFORMANCE (COP)**
de l'Agence de la biomédecine
pour la période

2012
2015



Un **contrat** qui formalise
les **objectifs** de l'Agence
et sa **stratégie** pour les atteindre

Conclu entre le ministère en charge de la Santé et l'Agence, le contrat d'objectifs et de performance 2012-2015 fixe les orientations qui guident l'action de l'Agence durant cette période. Cette feuille de route comporte 4 orientations stratégiques déclinées en 14 objectifs de performance et 12 indicateurs.

Approuvé par le conseil d'administration de l'Agence le 3 juillet 2012, ce COP 2012-2015 a été signé par le directeur général de la santé et la directrice générale de l'Agence le 30 juillet 2012.

Conformément aux dispositions portant sur la mise en œuvre et le suivi du contrat, l'Agence produit annuellement un bilan de mise en œuvre du COP retraçant les résultats atteints pour l'année écoulée, à travers les indicateurs retenus. Elle en rend compte à son

conseil d'administration et annexe le tableau de suivi des indicateurs à son rapport annuel d'activité.

Le second bilan intermédiaire portant sur un an et demi de mise en œuvre du COP à fin 2013 a été présenté au conseil d'administration le 25 mars 2014 et à l'ensemble des personnels de l'Agence le 28 mars. Les actions réalisées par l'Agence de la biomédecine en 2013 au titre du COP sont présentées dans les chapitres thématiques de ce rapport : elles sont identifiées par le logo renvoyant au numéro de chaque objectif de performance. Le tableau de synthèse est annexé en page 176.

OPx

4 orientations stratégiques

Orientation stratégique n° 1

Contribuer à améliorer l'accès à la greffe d'organes, de tissus et de cellules en France

Orientation stratégique n° 2

1. *Contribuer à l'amélioration de l'accès et à l'évaluation des pratiques en matière d'assistance médicale à la procréation, d'embryologie et de génétique humaines*
2. *Assurer le suivi des protocoles de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et l'embryon humain*

Orientation stratégique n° 3

Renforcer l'intégration de l'Agence parmi les acteurs du système de santé

Orientation stratégique n° 4

Renforcer l'efficacité et la performance de gestion de l'Agence

14 objectifs de performance

12 indicateurs de performance

ORIENTATION STRATÉGIQUE N° 1 CONTRIBUER À AMÉLIORER L'ACCÈS À LA GREFFE D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES EN FRANCE (1 OBJECTIF DE PERFORMANCE DÉCLINÉ EN 57 INDICATEURS)

Le nouveau **Plan greffe** constitue la première orientation et le premier objectif de performance du contrat d'objectifs et de performance (COP). Lancé en mars 2012 par la ministre en charge de la Santé, il couvre les années 2012-2016. Son objectif est de développer les activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques. Il est annexé dans son intégralité au COP.

Dans ce plan, la greffe n'est plus abordée, avec le prélèvement, comme un acte isolé, mais elle s'inscrit dans une filière de soins : c'est une étape dans le parcours de soins du patient. Le plan aborde ainsi la prise en charge du patient et son inscription sur une liste d'attente en amont de la greffe de même que le suivi coordonné et de qualité du patient greffé, au plus près de son domicile, pour alléger les consultations des services de greffe.

Cette approche globale implique tous les acteurs opérationnels du système de santé en France (agences régionales de santé, agences sanitaires, structures de soins et tout professionnel de santé travaillant dans les filières de soins), les sociétés savantes de professionnels, les associations de promotion du don, de patients et d'usagers du système de santé.

Le Plan greffe comprend **quatre objectifs majeurs**.

- **Augmenter le nombre de greffes d'organes et de tissus réalisées à partir de donneurs décédés.**
- **Développer la greffe rénale réalisée à partir de donneurs vivants.**
- **Augmenter le nombre de greffes de cellules souches hématopoïétiques.**
- **Améliorer le suivi à long terme des patients greffés et des donneurs vivants prélevés.**

Le Plan greffe considère comme complémentaires toutes les possibilités de prélèvement (donneur décédé en mort encéphalique, donneur décédé après arrêt circulatoire, donneur vivant). Il vise également à augmenter la diversité génétique des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et des unités de sang placentaire disponibles. Enfin, il renforce les systèmes de qualité et de sécurité sanitaire en conformité avec les directives européennes et, pour les CSH, les accréditations internationales.

OP1

L'Agence doit **assurer le pilotage et le suivi de la mise en œuvre du Plan greffe** (objectif de performance n° 1). Elle assume un rôle transversal d'animation de la réalisation du plan, mais aussi, pour les actions qui relèvent de sa responsabilité, de mise en œuvre.



ORIENTATION STRATÉGIQUE N° 2 CONTRIBUER À L'AMÉLIORATION DE L'ACCÈS ET À L'ÉVALUATION DES PRATIQUES EN MATIÈRE D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION, D'EMBRYOLOGIE ET DE GÉNÉTIQUE HUMAINES (3 OBJECTIFS DE PERFORMANCE)

À l'instar du plan élaboré dans le domaine de la greffe, l'Agence s'est engagée à **définir une stratégie globale et un plan d'action pour l'ensemble des domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines** (objectif de performance n° 2) et le suivre annuellement.

OP2

Le second objectif est d'**anticiper le développement des techniques dans ces domaines, y compris ses conséquences sur le plan éthique**

OP3

(objectif de performance n° 3). La nouvelle mission d'autorisation des techniques permettant d'améliorer les résultats, la qualité et la sécurité des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation (AMP) y contribue. En matière de diagnostic prénatal, de diagnostic préimplantatoire et de génétique, l'Agence est attentive aux nouvelles perspectives techniques

offertes par le diagnostic sur l'ADN fœtal isolé dans le sang maternel ou l'analyse du génome entier. L'action de l'Agence est guidée par la préoccupation éthique, qui passe principalement par l'information des patients, des couples et du public, par le principe d'équité d'accès aux techniques et par la sécurité et la qualité. L'Agence évalue également la nouvelle modalité de dépistage de la trisomie 21, qui a été mise en place au niveau national en 2010.

Le troisième objectif, **assurer dans le domaine de la fécondation *in vitro* (FIV) le suivi des tentatives, le suivi des enfants issus de l'AMP et le suivi des donneuses d'ovocytes en l'adaptant aux outils disponibles** (objectif de performance n° 4), repose largement sur le registre des tentatives de FIV. Ce registre, qui recueille des données individuelles, tentative par tentative, des couples entrant dans une démarche d'AMP (et non des données agrégées par centre), complète le dispositif d'évaluation en permettant d'analyser finement l'activité et les résultats des centres d'AMP et, par ce moyen, d'améliorer les pratiques. Les données individuelles apportent aussi une connaissance plus complète des parcours en AMP et de l'état de santé à la naissance des enfants issus d'une AMP. Le suivi *longitudinal* de la santé de ces enfants implique quant à lui d'autres approches, de même que le suivi des donneuses d'ovocytes.

OP4

ASSURER LE SUIVI DES PROTOCOLES DE RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES HUMAINES ET L'EMBRYON HUMAIN (1 OBJECTIF DE PERFORMANCE)

Disposant, par sa mission d'autorisation et de contrôle, d'une vision exhaustive de la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines en France, l'Agence peut mettre cette connaissance à la disposition du grand public et ainsi **assurer une mission d'information du citoyen dans le domaine de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et l'embryon humain en France** (objectif de performance n° 5).

OP5

RÉSEAU DES AGENCES SANITAIRES



ORIENTATION STRATÉGIQUE N° 3 RENFORCER L'INTÉGRATION DE L'AGENCE PARI MI LES ACTEURS DU SYSTÈME DE SANTÉ (3 OBJECTIFS DE PERFORMANCE)

Les réflexions et les rapports sur l'organisation du dispositif de sécurité sanitaire piloté par le ministère de la Santé montrent qu'une plus grande articulation est nécessaire entre les différents opérateurs qui contribuent à la politique de sécurité sanitaire et de santé publique. L'efficacité du système de santé peut être améliorée en identifiant les zones frontalières, les complémentarités ou les chevauchements de compétences et en développant des collaborations. Par ailleurs, le renforcement de la démocratie sanitaire passe par une plus grande ouverture des agences à la société civile.

Pour **renforcer les relations de l'Agence de la biomédecine avec les autres membres du système d'agences** (objectif de performance n° 6), l'Agence poursuit donc la formalisation de ses relations avec les autres organismes et agences à travers des conventions de partenariat et des programmes d'actions communes qui fixent le cadre des collaborations et donnent une visibilité sur les chantiers en cours tant aux agences concernées qu'au ministère de la Santé.

OP6

Compte tenu des interactions fréquentes et très diversifiées de l'Agence avec celles-ci, il apparaît nécessaire de **formaliser les relations avec les agences régionales de santé** pour améliorer l'appui à la politique de santé au niveau territorial (objectif de performance n° 7).

OP7

Dans l'objectif de **s'ouvrir aux parties prenantes pour renforcer la démocratie sanitaire** (objectif de performance n° 8), il importe que l'Agence s'interroge sur la place des associations de promotion du don et des associations agréées de patients et d'usagers du système de soins dans ses processus d'élaboration de stratégies et de décisions et formalise les modalités de participation de ces parties prenantes à ces processus.

OP8

ORIENTATION STRATÉGIQUE N° 4 RENFORCER L'EFFICIENCE ET LA PERFORMANCE DE GESTION DE L'AGENCE (5 OBJECTIFS DE PERFORMANCE)

Le contexte national de réduction des dépenses publiques qui s'impose à l'Agence, implique une plus grande maîtrise de ses dépenses et une optimisation de ses ressources en même temps qu'une amélioration de son fonctionnement. Elle entend donc poursuivre les efforts déjà engagés (politique immobilière, gestion du parc automobile, frais de fonctionnement...) et rechercher plus d'efficacité et de performance dans sa gestion. Plus largement, elle doit mener une politique plus globale de maîtrise des risques sanitaires et éthiques, dans laquelle s'inscrivent la transparence de gestion et le respect des règles déontologiques.



Sensibles et visibles dans le champ médiatique, les activités qu'elle encadre peuvent mettre en jeu la vie des patients ou des donateurs et soulèvent des questions éthiques. Pour **optimiser la maîtrise des risques et la gestion de crise** (objectif de performance n° 9), l'Agence doit identifier l'ensemble des risques inhérents à ses activités susceptibles de générer une crise, quelle qu'en soit la nature, et mettre en place un système de réduction et de contrôle de ces risques. Le plan de continuité des activités, qui définit les mesures à prendre en cas de crise majeure, a été consolidé puis testé et est révisé régulièrement. Les progrès du contrôle interne sont mesurés au moyen d'une « échelle de maturité ».

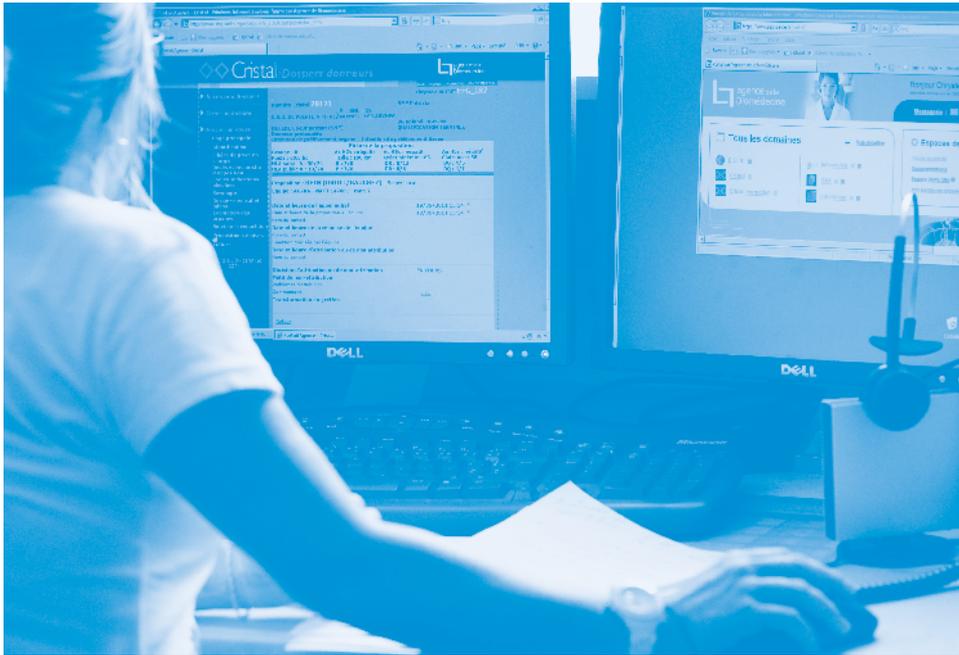
OP9

La même méthodologie est appliquée à la démarche de contrôle destinée à **renforcer la maîtrise des risques comptables et financiers** (objectif de performance n° 10), démarche engagée avant même le début du COP en raison du triplement du budget de fonctionnement de l'Agence au fur et à mesure de la montée en charge de ses missions depuis sa création en 2005. Le contrôle interne comptable et financier (CICF) vise à garantir la fiabilité des informations en la matière, à assurer la conformité aux lois et règlements en vigueur et à alléger les opérations de certification des comptes en fin d'année.

OP10

Afin de **renforcer la déontologie de l'expertise** (objectif de performance n° 11), l'Agence s'est fixé comme objectif de faire évoluer et de consolider le dispositif mis en place en 2011 (déclarations d'intérêts, cellule de déontologie, charte de déontologie) pour s'assurer de l'indépendance, de l'impartialité et de la transparence de ses agents et des plus de 800 professionnels extérieurs qui collaborent à ses travaux. Il s'agit notamment de se conformer aux dispositions de la nouvelle loi sur la sécurité du médicament et de développer un outil informatique de

OP11



gestion des déclarations d'intérêts qui soit compatible avec la plateforme centralisée (site unique) prévue par la loi et développée par le ministère de la Santé.

La qualité de l'achat public et l'optimisation de la gestion des achats permettent la maîtrise des coûts. Celle-ci doit toutefois se concilier avec la sécurité juridique ainsi que le développement durable (protection et mise en valeur de l'environnement, développement économique et progrès social). L'Agence **poursuit donc la professionnalisation de l'achat public tant sur le plan économique, que sur celui du développement durable et de l'insertion** (objectif de performance n° 12).

OP12

Le système d'information de l'Agence est de plus en plus complexe (extension des missions, multiplication des outils), il s'ouvre de plus en plus sur l'extérieur, il doit fonctionner 24h/24 dans des conditions optimales de sécurité et il nécessite des traitements de données de plus en plus performants : son schéma directeur 2012-2016 a l'ambition d'introduire plus de cohérence, de consolider l'architecture, d'optimiser les processus

et les outils ainsi que la sécurité des systèmes vitaux pour **renforcer l'efficacité des systèmes d'information de l'Agence** (objectif de performance n° 13).

C'est afin d'en renforcer la professionnalisation et la modernisation que l'Agence entend **optimiser la gestion de ses ressources humaines** (objectif de performance n° 14). Elle s'appuie sur un schéma directeur organisé autour de 4 axes : se doter d'un système d'information des ressources humaines adapté ; développer et promouvoir les compétences managériales ; développer les compétences et les carrières ; échanger et harmoniser les pratiques avec les autres agences sanitaires.

OP13

OP14

LA DÉONTOLOGIE DE L'EXPERTISE

Pour remplir ses missions, l'Agence de la biomédecine s'appuie sur les travaux et les recommandations de comités, conseils, commissions et groupes de travail faisant intervenir près de 800 professionnels extérieurs à l'Agence. Dans ce contexte, elle doit s'assurer que les principes fondamentaux d'indépendance, d'impartialité et de transparence de l'expertise sont respectés.

L'Agence a mis en place un dispositif visant à garantir le respect de ces principes fondamentaux dans un contexte réglementaire qui a fortement évolué avec la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et la publication des décrets et arrêtés qui en sont issus (décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire ; arrêté du 5 juillet 2012 portant fixation du document type de la déclaration publique d'intérêts).

Le dispositif mis en place par l'Agence lui permet de répondre efficacement à ces obligations réglementaires, tout en ouvrant une expertise de haut niveau impliquant les meilleurs spécialistes dans ses domaines de compétence. Les principaux éléments de ce dispositif garantissent l'indépendance et la transparence de son expertise.

INDÉPENDANCE DE L'EXPERTISE

Afin de garantir l'indépendance de son expertise, l'Agence demande à l'ensemble de son personnel et des experts participant aux comités et groupes de travail, de renseigner obligatoirement une déclaration d'intérêts. Elle veille notamment à ce qu'aucun expert n'assiste à une réunion s'il n'a pas renseigné ou tenu à jour sa déclaration d'intérêts.

Toutes les déclarations sont centralisées et analysées par la cellule de déontologie de l'expertise de l'Agence, qui veille à prévenir et gérer les situations potentiellement porteuses de conflits. Lorsqu'une telle situation se présente, une commission de déontologie se réunit afin de statuer sur le niveau de participation du ou des experts concernés lors de l'examen du dossier faisant l'objet du conflit d'intérêts. Le ou les experts peuvent alors être, le cas échéant, auditionnés par les membres du comité ou groupe de travail instruisant le dossier, mais ils ne peuvent en aucun cas participer aux phases de délibération et de vote.

OP11

TRANSPARENCE DE L'EXPERTISE

Une page consacrée à la déontologie de l'expertise est accessible sur www.agence-bio-medecine.fr <site des professionnels, pour chaque thématique d'activités encadrées par l'Agence. Les principaux documents y sont disponibles, tels que la charte de l'expertise sanitaire approuvée par décret ou le guide d'analyse des liens déclarés utilisé pour l'examen des déclarations d'intérêts des experts et des agents.

L'Agence de la biomédecine a également rendu publics sur son site internet :

- les déclarations d'intérêts des agents exerçant des fonctions de direction et d'encadrement, des agents participant à la préparation des décisions, recommandations, références ou avis relatifs à des questions de santé publique ou de sécurité sanitaire, ainsi que des agents exerçant des missions d'inspection, d'évaluation, de surveillance et de contrôle ;

- les déclarations d'intérêts des experts membres des organes délibérants ainsi que des autres instances collégiales, commissions et conseils auxquels la loi, le règlement ou une mesure d'organisation interne confie la mission de prendre des décisions, d'émettre des recommandations, d'établir des références ou de rendre des avis ;
- les procès-verbaux des commissions, conseils et instances collégiales conduisant à l'adoption d'un avis sur une question de santé publique ou de sécurité sanitaire.

Les listes de fonctions ou d'instances concernées sont fixées par décision de la directrice générale et également rendues publiques sur le site de l'Agence de la biomédecine, conformément aux obligations de la loi du 29 décembre 2011.



LE CONSEIL D'ORIENTATION

L'utilisation d'éléments du corps humain à des fins thérapeutiques, qui évolue sous la pression conjointe des avancées scientifiques et de la demande de la société, est susceptible de soulever des questions d'ordre éthique, aussi la loi de bioéthique a-t-elle doté l'Agence d'une instance chargée de veiller à la cohérence de sa politique médicale et scientifique au regard des enjeux éthiques : le conseil d'orientation (art. L. 1418-4 du CSP).



Nommés par le ministre chargé de la Santé, ses 31 membres sont des experts scientifiques et médicaux, des représentants d'associations, des personnalités qualifiées, des parlementaires et des membres de quatre institutions publiques : Conseil d'État, Cour de cassation, Comité consultatif national d'éthique, Commission nationale consultative des droits de l'homme. Le conseil d'orientation est présidé par le professeur Patrick Niaudet, nommé par arrêté du 25 octobre 2011.

Le conseil d'orientation rend de nombreux avis préalables aux décisions de la directrice générale de l'Agence, en particulier 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 est consulté systématiquement sur les principes des règles d'attribution et de répartition des greffons (en greffe d'organes), sur les critères d'agrément des praticiens (en génétique), sur les règles de bonnes pratiques et autres recommandations aux professionnels de santé ou encore sur les thèmes des appels d'offres de recherche. Enfin, le conseil d'orientation rend des avis sur des questions éthiques spécifiques dont il est saisi par la directrice générale de l'Agence ou dont il souhaite s'autosaisir.

Tous les avis du conseil d'orientation sont disponibles *in extenso* sur le site www.agence-biomedecine.fr <site institutionnel> L'Agence <Organisation> Conseil d'orientation
bas de page : En savoir plus « Toutes les délibérations du conseil d'orientation depuis 2006 »

SYNTHÈSE DES AVIS DU CONSEIL D'ORIENTATION EN 2013 PAR LE PROFESSEUR PATRICK NIAUDET, SON PRÉSIDENT

« Le conseil d'orientation a pour mission de veiller à la cohérence médicale et scientifique de l'Agence au regard des questions d'ordre éthique qui peuvent se poser dans les domaines de la greffe d'organes, de tissus ou de cellules souches hématopoïétiques, de l'assistance médicale à la procréation, de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines, de la génétique. Chacun des membres du conseil d'orientation, venant d'horizons variés, fait bénéficier le conseil d'orientation de ses compétences permettant des débats riches, parfois animés. Le but de ces débats n'est pas que tous partagent le même avis mais bien de soulever certains points de discussion qui permettent d'éclairer et de prendre les bonnes décisions. Je tiens ici à remercier les membres de ce conseil pour leur investissement dans les travaux que nous entreprenons.

Au cours de l'année 2013, le conseil d'orientation a donné un avis sur les questions soulevées par une éventuelle ouverture de l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples de femmes. Cet avis était destiné en particulier au Gouvernement et au législateur si cette ouverture était envisagée lors du débat parlementaire sur le mariage pour tous. Sans prendre parti pour ou contre la possibilité pour les couples de femmes d'avoir recours à l'AMP, cet avis soulève des interrogations utiles au débat. Il s'agit en particulier de la question du rôle assigné à la médecine car cet élargissement des indications modifierait radicalement la manière dont l'AMP a été jusqu'ici appréhendée, ainsi que le cadre dans lequel les praticiens exercent leur activité. La question des conséquences pour l'enfant est délicate et a fait l'objet d'importants débats au sein du conseil. L'avis aborde également la question de la détermination du périmètre de l'ouverture

de l'AMP, en dehors de toute situation pathologique, par exemple de l'ouverture de l'AMP aux femmes célibataires si l'AMP était autorisée pour les couples de femmes. L'ouverture de l'AMP aux couples de femmes risque d'entraîner un sentiment d'inégalité entre hommes et femmes et de discrimination entre couples homosexuels féminins et couples homosexuels masculins, susceptible de renforcer les revendications relatives à la gestation pour autrui. En France, les dons de gamètes sont anonymes. Néanmoins, certains jeunes adultes issus d'un don de gamètes demandent d'avoir accès à leurs origines et donc la levée de cet anonymat. Si cette demande aboutissait, les médecins pourraient être dans une situation délicate quant au recrutement des donneurs. Enfin, cet avis aborde la question des modifications du droit de filiation et celle de la prise en charge financière de l'AMP.

Le conseil d'orientation a débattu des règles de bonnes pratiques en génétique, en particulier la délicate question de l'information de la parentèle. Pour certains patients, l'examen des caractéristiques génétiques peut conduire à porter le diagnostic d'une maladie grave dont d'autres membres de la famille pourraient également être atteints. Dans cette situation, il se peut que les personnes de la famille ayant la même anomalie génétique ne présentent aucun symptôme mais puissent bénéficier de mesures de prévention ou de soins qui éviteraient une évolution défavorable. Si tel est le cas, le médecin doit informer la personne du risque de perte de chances en termes de prise en charge médicale qu'elle fait courir aux membres de sa famille (apparentés du premier degré et dans certains cas du second degré) si elle refuse de transmettre l'information. Le médecin doit signaler à la personne qu'elle a l'obligation légale d'informer sa parentèle.

Actuellement, il n'existe pas de traitement en cas d'infertilité utérine. La transplantation d'utérus provenant d'une personne en état de mort encéphalique pourrait constituer une alternative. Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a réfléchi sur les questions, en particulier éthiques,

soulevées par cette procédure en considérant dans un premier temps le prélèvement d'utérus sur une donneuse en état de mort encéphalique. La réflexion a porté en particulier sur l'information donnée à la famille, la formation des équipes de coordination qui auront à délivrer cette information, la nécessité que ce prélèvement n'ait pas un impact négatif sur la qualité des autres organes prélevés et la tranche d'âge dans laquelle un tel prélèvement peut être envisagé. Le conseil d'orientation a donné un avis favorable à la demande de l'équipe du CHU de Limoges, animée par Tristan Gauthier et Pascal Piver, de démarrer un protocole de prélèvement d'utérus sur donneuses décédées.

« Le conseil d'orientation doit s'assurer que la pertinence scientifique est établie, que la recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale, ... »

Sept prélèvements ont ainsi été effectués et le geste n'a pas eu d'effets délétères sur les autres organes prélevés.

Un des rôles du conseil d'orientation est d'examiner les demandes de recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humains et de donner un avis motivé à la directrice de l'Agence qui délivre les autorisations. La loi du 6 août 2013 a modifié le régime juridique de ces recherches en substituant au régime d'interdiction avec possibilité de dérogation un régime d'autorisation sous condition. Le conseil d'orientation doit s'assurer que la pertinence scientifique est établie, que la recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale, qu'en l'état actuel des connaissances scientifiques, cette recherche ne peut être menée sans recourir à ces embryons ou ces cellules souches embryonnaires et enfin que le projet et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines. Au cours de l'année 2013, le conseil d'orientation a donné un avis favorable pour cinq demandes initiales et trois renouvellements d'autorisations de projet de recherche sur les cellules souches embryonnaires.

Les progrès scientifiques considérables réalisés au cours des dernières années dans ces différents champs de la médecine ouvrent des perspectives dont certaines peuvent à juste titre inquiéter et justifient un débat éthique. Dans le domaine des cellules souches, il est maintenant possible de reprogrammer des cellules de la peau en cellules pluripotentes, iPS. À côté des progrès que l'on peut imaginer en matière de modélisation de maladies humaines et de thérapie cellulaire, d'autres voies font l'objet de recherches, comme la création de chimères ou leur différenciation en cellules germinales. Le conseil d'orientation a engagé une réflexion sur les aspects éthiques de ces recherches.

Le Comité national d'éthique, les comités d'éthique des sociétés savantes, la Société française d'anesthésie réanimation et la Société de réanimation de langue française et le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine ont débattu de la question du prélèvement d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire lorsqu'une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques en réanimation a été prise en raison du caractère déraisonnable de la réanimation. À la suite d'une audition publique organisée par l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) en présence de professionnels de la greffe français, anglais et espagnols, des représentants des sociétés savantes concernées et des associations de patients, l'Agence de la biomédecine a été chargée de rédiger un protocole qui définit les conditions techniques et éthiques de sa réalisation en collaboration étroite avec les professionnels. Ce protocole unique national a été accepté par le comité médical et scientifique et par le conseil d'orientation. Cela va permettre sa mise en œuvre dans des établissements expérimentés possédant une procédure formalisée de limitation des traitements et dans lesquels il existe un accord fort des professionnels impliqués et de l'établissement. »

L'EXPERTISE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

Pour l'accomplissement de sa mission d'expertise, l'Agence de la biomédecine est assistée par un comité médical et scientifique et par des groupes d'experts nommés par la directrice générale qui détermine l'étendue et la durée de leur mission (art. R. 1418-21 du CSP).



Le comité médical et scientifique

Le comité médical et scientifique (CMS) assure auprès de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine 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, nommés par la directrice générale de l'Agence, tous experts médicaux et scientifiques représentatifs de l'ensemble des sociétés savantes du prélèvement et de la greffe d'une part et de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines d'autre part. Les professeurs Jacques Belghiti et Jean-François Guérin, chacun spécialiste de l'un de ces deux grands domaines d'activité, en ont été respectivement président et vice-président.

Le CMS assure la coordination scientifique des travaux d'experts réunis dans les différents champs de compétence de l'Agence et peut à ce titre arbitrer d'éventuels désaccords au sein des groupes de travail ou stimuler ces groupes en les lançant sur de nouvelles pistes de travail. Il mène des travaux de réflexion sur les questions stratégiques médicales et scientifiques transversales. En outre, sur saisine de la directrice générale, il peut traiter toute question de nature médicale et scientifique qui nécessite la validation d'une instance où sont regroupées toutes les compétences scientifiques (par exemple la modification de l'arrêté sur les règles de répartition des organes).

Le CMS évalue les projets de recherche soumis à l'Agence dans le cadre des appels d'offres « greffe » et « AMP et diagnostic », projets préalablement analysés par deux experts dont l'un est, dans la mesure du possible, membre du CMS.

Les instances dédiées

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'experts « 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. 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 de l'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.

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 coordinateurs 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).

Par ailleurs, la loi a prévu la constitution d'une **commission nationale d'AMP vigilance**. Elle siège auprès de l'Agence de la biomédecine qui en assure le secrétariat (art. D. 2142-43 à D. 2142-46 du CSP). Ses membres sont nommés par le ministre en charge de la Santé sur proposition de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine. Sa composition, arrêtée le 9 février 2010, a été renouvelée en 2014. Chargée notamment d'adopter le rapport annuel d'AMP vigilance, elle se réunit chaque année.

Les groupes de travail et les collèges d'experts

L'Agence de la biomédecine appuie au quotidien son expertise médicale et scientifique sur les professionnels de santé et s'attache à construire avec eux l'ensemble des dispositifs qui concourent à définir, améliorer, encadrer et réglementer les pratiques, l'accès aux soins et la prise en charge des patients dans les domaines qui relèvent de sa compétence.

Une vingtaine de **groupes de travail**, au sein desquels peuvent être constitués en tant que de besoin des sous-groupes thématiques, se réunissent régulièrement à l'Agence pour participer à 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'autoévaluation, la définition des procédures de vigilance et de sécurité, la conception des formations, ainsi que les évolutions et ajustements des règles de répartition des greffons.

Par ailleurs, toutes les décisions médicales individuelles dérogatoires s'appuient sur les avis des **collèges d'experts** constitués auprès de l'Agence de la biomédecine : l'inscription d'un malade dans une catégorie prioritaire de la liste d'attente d'un organe ou les dérogations pour les donneurs vivants à sérologie positive.

L'Agence de la biomédecine s'attache à impliquer les professionnels dans ses travaux et décisions au travers des **sociétés savantes** constituées, représentatives de l'ensemble de leurs adhérents.

Si l'on comptabilise l'ensemble des contributeurs aux travaux de ces différents groupes, ceux qui effectuent des missions pour l'Agence de la biomédecine et les membres des comités « donneur vivant », c'est près de 800 professionnels qui lui apportent leur concours.

L'ouverture aux parties prenantes

En raison de la nature sensible des activités relevant du champ de compétence de l'Agence, la loi de bioéthique de 2004 avait déjà prévu la présence de représentants d'associations au sein de son conseil d'orientation, instance éthique essentielle qui se réunit tous les mois. Dans la perspective d'un renforcement de la démocratie sanitaire, il importe à l'Agence de la biomédecine de s'interroger sur la place des parties prenantes, et plus spécifiquement des représentants des associations de promotion du don et des associations agréées en santé, dans ses processus d'élaboration de stratégies et de décisions.

OP8

L'ouverture aux parties prenantes est inscrite dans le Contrat d'objectifs et de performance 2012-2015 de l'Agence, déclinée en objectifs opérationnels : identifier les parties prenantes impliquées dans ses champs de compétence ; identifier les lieux, les étapes et les phases des processus d'expertise et de décision ; formaliser les modalités de leur participation dans ces processus avec un objectif global de qualité des processus de décision (traçabilité, transparence, pédagogie, publicité, équilibre de décision) et de maîtrise des risques.

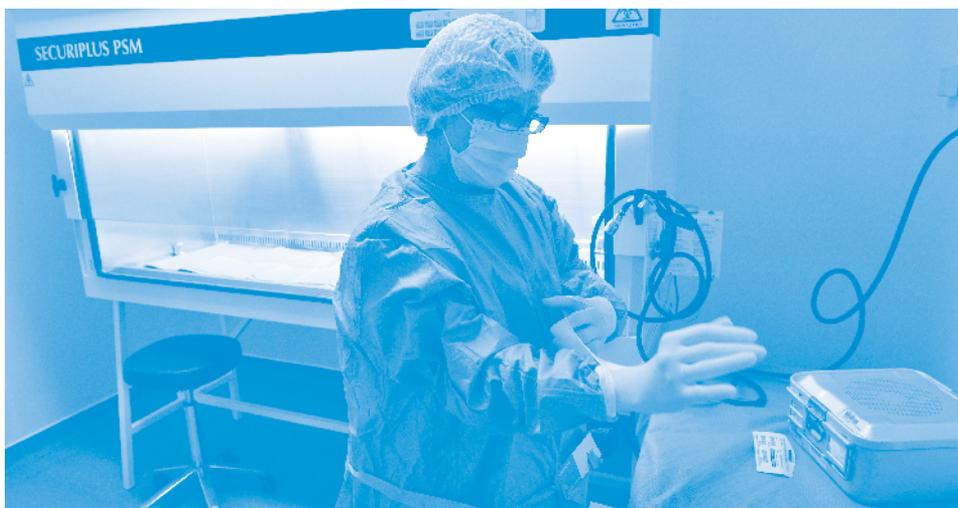
Un groupe de travail interne chargé de proposer des recommandations et d'élaborer un plan d'action a tout d'abord permis de définir les modalités de participation des parties prenantes : parmi les principes fondateurs, l'Agence considère que leur participation n'est pas systématique, mais doit intervenir au cas par cas, sur des thèmes de travail identifiés. Le groupe de travail apparaît comme le lieu idéal mais pas exclusif de prise en compte du point de vue des parties prenantes concernées par un sujet particulier.

Le responsable de chaque groupe de travail animé par l'Agence précise les thèmes abordés par celui-ci et, pour chaque thème, les parties prenantes concernées, le moment et les modalités de leur participation. Elles sont susceptibles d'intervenir lors de l'initiation du thème de travail, lors de son instruction ou lors de la restitution. Leur prise en compte peut se faire selon trois modalités : la consultation au cours d'une séance de travail du groupe sur un sujet méritant une interaction immédiate, la transmission pour avis d'un document de travail ou enfin l'expression sur un forum de discussion qui leur est réservé sur le site internet de l'Agence.

À fin 2013, toutes les fiches descriptives des groupes de travail de l'Agence intégraient la participation des parties prenantes proposées par les différentes directions de l'Agence et étaient mises en ligne sur son site, accompagnées de la « charte des parties prenantes de l'Agence de la biomédecine » (www.agence-biomedecine.fr <site des professionnels et dans chaque thématique <Groupes de travail et parties prenantes>). Le forum de discussion devrait être mis en place en 2014.

REGARD TRANSVERSAL SUR LES MISSIONS ET LES MÉTHODES DE L'AGENCE

Sécurité et qualité dans l'utilisation de produits du corps humain - organes, tissus et cellules - à des fins thérapeutiques



34

La mission générale de promotion de la qualité et de la sécurité confiée à l'Agence de la biomédecine s'inscrit en premier lieu dans les orientations stratégiques de sa politique (notamment le contrat d'objectifs et de performance et le plan greffe) et se décline ensuite dans toutes ses missions spécifiques dans ses différents domaines de compétences. L'Agence agit ainsi à plusieurs niveaux dans le but de renforcer la qualité des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules, de mieux maîtriser les risques liés à ces activités et, *in fine*, d'améliorer la sécurité des patients. L'Agence exerce ces missions de qualité et de sécurité soit directement, soit plus largement dans le cadre de chantiers interinstitutionnels impliquant les directions du ministère en charge de la Santé (DGS et DGOS), la Haute autorité de santé (HAS), les autres agences sanitaires

(ANSM, InVS). Au-delà du territoire national, en étroite collaboration avec la Commission européenne et les autorités compétentes des 27 États membres de l'Union européenne, l'Agence contribue à l'élaboration des stratégies, de la réglementation et des actions visant à améliorer la sécurité d'utilisation des organes, tissus et cellules à des fins thérapeutiques.

En termes d'organisation, cette préoccupation de l'Agence de la biomédecine se traduit par l'identification, au sein de sa direction médicale et scientifique, d'un pôle transversal « sécurité - qualité » qui prend en charge en particulier les vigilances sanitaires, la gestion des alertes sanitaires, la gestion des risques et l'amélioration de la qualité des pratiques professionnelles.

OP6

La convention de partenariat avec la HAS, signée en 2010, consacre un programme d'actions communes dont les principales sont en lien avec le dispositif de 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. De façon similaire, une convention de partenariat avec l'ANSM a été signée le 28 janvier 2013.

DANS LE DOMAINE DE LA GREFFE

En lien avec l'ANSM, l'Agence de la biomédecine est un acteur important du dispositif national de **biovigilance** relative à l'utilisation des organes, tissus et cellules ainsi que des milieux de conservation en contact avec ces éléments (art. R. 1211-32 du CSP).

Elle assure en particulier le recueil et la supervision de tous les événements indésirables liés au prélèvement et à l'utilisation des organes à des fins de greffe. L'Agence de la biomédecine a désigné en son sein un correspondant local de biovigilance qui dispose de prérogatives propres (art. R. 1211-40 et suivants du CSP) et qui joue un rôle important dans le dispositif. Par ailleurs, la collaboration et les échanges entre l'Agence de la biomédecine et l'ANSM dans ce domaine ont été renforcés, s'inscrivant ainsi dans l'accord cadre bilatéral signé en janvier 2013 assorti d'un programme de travail annuel. Une commission de vigilance interne à l'Agence effectue une revue des signalements d'incidents et d'effets indésirables, propose des actions correctives, voire des recommandations de bonnes pratiques visant à améliorer la sécurité du prélèvement et de la greffe. À partir des signalements d'événements indésirables, dans une démarche de retour d'expérience, l'Agence met en œuvre si nécessaire des mesures de prévention spécifiques ou élabore également des outils d'aide à la décision thématiques. Le rapport annuel de biovigilance relative aux organes transmis à l'ANSM et disponible en ligne sur le site de

l'agence (www.agence-biomedecine.fr<site des professionnels<Organes<Biovigilance) consigne l'ensemble de cette activité.

Avec l'ANSM, l'EFS, les centres nationaux de référence, l'InVS et la direction générale de la Santé, l'Agence de la biomédecine intervient dans le cadre de la gestion nationale des **alertes sanitaires**. Elle prépare et diffuse des recommandations et informations pour les professionnels sur les risques potentiels liés aux greffons prélevés dans un contexte épidémique. Elle participe, au sein de la cellule nationale d'aide à la décision des produits de santé d'origine humaine, pilotée par la DGS, à l'élaboration des mesures de gestion mises en place lors des alertes d'origine épidémique. Elle relaie ces alertes et ces mesures auprès des équipes de prélèvement et de greffe d'organes, des banques de tissus et des centres préleveurs de cellules souches hématopoïétiques.

L'Agence apporte un éclairage spécifique sur les vigilances sanitaires et la **sécurité des patients**, à différentes instances nationales et groupes de travail de la DGS chargés de préparer les textes réglementaires concernant la qualité et la sécurité des organes, tissus et cellules utilisés à des fins de greffe. Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine a été impliquée en 2013 dans la réflexion sur la réorganisation des vigilances sanitaires pilotée par la DGS : elle a abouti en juillet 2013 au rapport du Dr Jean-Yves Grall et se poursuit en 2014 dans la perspective de la prochaine loi de santé publique annoncée par la ministre en charge de la Santé.

La **gestion des risques et l'amélioration de la qualité** que promeut et développe l'Agence passe par la formation et le soutien des professionnels et des établissements de santé. À cet égard, elle mène une politique de certification volontaire des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus. Le dispositif de certification qu'elle a mis en place est reconnu par la HAS comme complémentaire de la certification des établissements de santé, reconnaissance qui concerne les critères « *don d'organes et de tissus à visée thérapeutique* » et « *vigilances et veille sanitaire* ». La stratégie de l'Agence pour améliorer la qualité et la sécurité appliquée

aux coordinations hospitalières de prélèvement repose également sur le programme Cristal action (présenté page 60) qui vise notamment à améliorer le recensement des donneurs. De même, l'Agence a développé un référentiel d'autoévaluation qu'elle met à la disposition des équipes de greffe, des directions qualité des établissements de santé et des ARS.

Les référentiels sont directement portés à la connaissance des professionnels, des sociétés savantes et des autres institutions concernées et relayés par le site internet de l'Agence de la biomédecine.

Dans un souci de développement d'une culture de la qualité et de la sécurité des soins, l'Agence mène également une politique interne visant à une meilleure gestion des risques liés à l'activité de prélèvement et de greffe ainsi qu'à leur maîtrise. Il s'agit notamment de recenser, gérer et analyser les événements indésirables survenus au cours du processus de prélèvement et de greffe qui ne relèvent pas du champ réglementaire de la biovigilance et de mettre en œuvre les améliorations qui s'imposent.

DANS LE DOMAINE DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

L'Agence de la biomédecine est chargée de mettre en œuvre le dispositif de vigilance relative aux activités cliniques et biologiques de l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance), qui 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 les personnes qui ont recours à l'AMP (Art. R. 2142-41 du CSP). C'est un dispositif de recueil et d'analyse des incidents et des effets indésirables visant à améliorer les pratiques et optimiser la sécurité des soins. Il permet de définir et diffuser des outils d'évaluation et des recommandations adaptés.

Le dispositif d'AMP vigilance est complet depuis l'installation, en juin 2010, de la commission nationale d'AMP vigilance, dont le secrétariat est assuré par l'Agence de la biomédecine (art. D. 2142-43 à D. 2142-46 du CSP). Celle-ci se réunit au moins une fois par an et approuve, conformément aux textes réglementaires, le rapport annuel d'AMP vigilance élaboré par l'Agence de la biomédecine, qui est ensuite adressé au ministre en charge



de la Santé. Le bilan national des déclarations d'AMP vigilance est adressé secondairement à la Commission européenne. L'Agence de la biomédecine a préparé fin 2013 le renouvellement des membres de la commission nationale, dont le mandat est de 4 ans, afin que l'arrêté ministériel puisse être pris en 2014.

Dans l'objectif d'une bonne articulation de l'AMP vigilance avec les autres systèmes de vigilance sanitaire, l'Agence a mis en place des procédures d'échange d'information avec l'ANSM pour la gestion des incidents et des effets indésirables impliquant la matériovigilance et la pharmacovigilance.

L'Agence organise pendant le congrès de la Fédération française d'études en reproduction (FFER) une demi-journée d'animation du réseau des correspondants locaux d'AMP vigilance. À cette occasion, les retours et le partage d'expériences réussies contribuent tant à l'amélioration des pratiques qu'à l'adhésion des professionnels au dispositif. Elle participe également à la valorisation du dispositif en communiquant lors de congrès médicaux nationaux et internationaux.

Enfin, l'Agence propose des actions de formation aux professionnels des centres d'AMP et des ARS. Elle intervient également auprès des étudiants dans le cadre de formations universitaires dans le domaine de la sécurité sanitaire, des vigilances et de la gestion des risques.

Évaluation et qualité des données

Pour remplir ses missions réglementaires concernant le prélèvement, la gestion de la liste d'attente, l'attribution des greffons et l'évaluation des activités de greffe, d'assistance médicale à la procréation ou de génétique, l'Agence de la biomédecine dispose d'un système d'information et mobilise des ressources pour recueillir les données nécessaires, en garantir la sécurité et l'intégrité, en maintenir la qualité et la continuité statistique et en faciliter l'utilisation opérationnelle et décisionnelle.

Ce système d'information constitue un efficace instrument d'observation des populations et des filières de soins concernées en amont, en direct ou en aval, par les activités relevant du champ de compétence de l'Agence. Il peut s'enrichir au besoin d'enquêtes *ad hoc* ou s'alimenter de données issues des bases médicoadministratives (PMSI, SNIIRAM). Il a conduit l'Agence, et la conduit encore, à développer, directement ou en partenariat, un ensemble d'actions et de travaux relevant de l'informatique médicale, des biostatistiques, de l'épidémiologie, de l'évaluation, de la veille sanitaire, de la qualité des soins, de la biovigilance et de l'économie en santé.

La valorisation des données comprend trois types de travaux :

- la production d'indicateurs sanitaires regroupés dans des tableaux de bord et des rapports annuels ;
- la réalisation d'études observationnelles thématiques ;
- des travaux de simulation permettant de mesurer l'impact potentiel de changements concernant l'état de santé des populations, les pratiques ou l'organisation des soins, l'attribution des greffons et l'allocation des ressources.

Les études observationnelles réalisées sur les filières d'amont permettent de mieux mesurer les besoins de santé des populations, d'analyser les disparités géographiques et les inégalités de santé. Elles permettent d'orienter les décisions de santé publique pour améliorer l'accès aux soins, réduire les inégalités de santé et anticiper des changements éventuels concernant l'épidémiologie des maladies causales, les comorbidités, et le vieillissement des populations. Il en va de même des études concernant le don ou les filières de soins impliquées dans le prélèvement d'organes, de tissus, de cellules ou de gamètes.

La production de statistiques sanitaires mettant en relation les besoins de santé et l'offre de soins, leur cartographie et l'analyse de leurs variations temporelles et spatiales permettent d'appuyer les décisions relatives à la planification sanitaire et à l'organisation des soins sur des données factuelles.

Les études observationnelles réalisées sur les filières d'aval et le devenir des patients permettent d'aider les professionnels à mesurer leur performance et adapter au besoin leurs pratiques : on entre ici dans le champ de l'évaluation et de l'épidémiologie clinique. Les statistiques sanitaires concernant la taille et la charge en soins relatives aux cohortes suivies sont aussi un élément important pour l'organisation des soins.

Les travaux de simulation réalisés ces dernières années ont permis de modifier en profondeur le système d'attribution des greffons. Des travaux menés en collaboration avec la HAS et intégrant des données médicoéconomiques ont permis de donner une vision globale des impacts de modifications concernant la filière dialyse-greffe rénale. Un deuxième travail se met en place pour mieux comprendre et affiner les pratiques d'inscription en liste d'attente de greffe rénale.

La bonne utilisation des données de l'Agence pour l'aide à la décision en santé publique mobilise de nombreuses ressources internes et externes : professionnels de santé, techniciens d'étude clinique, attachés de recherche clinique et data-manager pour le recueil de données

exhaustives et fiables ; statisticiens, cartographe, épidémiologistes et cliniciens, mais aussi parties prenantes, associations d'usagers et décideurs de santé publique pour l'analyse des données, l'interprétation et la dissémination des résultats.

Particulièrement attentive à la qualité et au contrôle des données de son système d'information, qui conditionnent la fiabilité de ses travaux, l'Agence a mis en place plusieurs processus pour assurer l'exhaustivité, la cohérence et la validité de ces données :

- des relances annuelles sur les données saisies par les professionnels dans l'année, pour la bonne exhaustivité et cohérence des données ;
- des audits pour évaluer la validité des données, mais également améliorer le système de recueil ;
- des procédures de contrôles systématiques dans le cadre des études ;
- des visites régulières des centres, effectuées par les attachés de recherche clinique, afin de vérifier que les consignes de saisie sont comprises et appliquées, mais également de proposer des bonnes pratiques de recueil.

Pour favoriser la valorisation scientifique de ces données, l'Agence renforce par ailleurs ses collaborations avec les organismes de recherche, les partenaires académiques intéressés et les sociétés savantes impliquées. Cela se matérialise notamment par sa contribution à plusieurs programmes de recherche d'envergure nationale ou internationale, comme la cohorte CKD-REIN (voir page 99), le projet Optimatch (PHRC national 2013), qui vise à évaluer la balance bénéfice-risque de l'utilisation de donneurs à critères étendus en greffe de foie, ou INI-CRCT¹, réseau national d'excellence en recherche clinique financé dans le cadre de l'infrastructure en biologie et santé F-CRIN², qui s'intéresse aux interactions entre la maladie rénale chronique et les maladies cardiovasculaires.

Cette manière d'associer recueil, analyse, interprétation et dissémination relève typiquement de la recherche translationnelle en santé publique, allant de la clinique à la population.

1. Investigation Network Initiative - Cardiovascular and Renal Clinical Trialists.

2. French Clinical Research Infrastructure Network.

Formation des professionnels de santé

OBJECTIFS GÉNÉRAUX

La formation des professionnels de santé constitue un levier essentiel de l'Agence de la biomédecine pour atteindre ses objectifs. Le nouveau Plan greffe lancé par la ministre chargée de la Santé en mars 2012 met ainsi l'accent sur cet outil pour contribuer aux objectifs d'amélioration quantitative et qualitative du prélèvement et de la greffe. La formation représente un enjeu réel pour l'acquisition ou la mobilisation appropriée de compétences indispensables à la conduite d'activités dans un cadre évolutif.

L'Agence construit des formations et les met à disposition des professionnels exerçant dans l'ensemble des domaines qu'elle encadre, cela en cohérence avec ses autres leviers d'amélioration des activités comme la qualité et la sécurité des pratiques ou l'appui et l'animation des acteurs de santé en région. Elle les adapte constamment aux besoins des professionnels de santé, besoins qui se situent sur le plan des connaissances et compétences qu'ils ont à maîtriser mais aussi sur le plan de la valorisation et de la reconnaissance de leur engagement. Son offre de formation traduit l'engagement profond, la confiance partagée et la richesse du dialogue entre l'Agence de la biomédecine et les professionnels.

Les nouvelles formations et informations exploitent de plus en plus les opportunités du téléenseignement pour prolonger le savoir-faire de l'Agence dans la maîtrise des pédagogies actives, en ateliers et jeux de rôles. Elles concernent les médecins réanimateurs, urgentistes et neurovasculaires avec des formations en centre de simulation, ainsi que les équipes des laboratoires, des centres de greffe, des centres donneurs-receveurs de moelle et des banques de sang placentaire.

MÉTHODES ET OUTILS

L'approche développée au fil des ans par l'Agence se retrouve pleinement dans l'organisation du nouveau dispositif défini par la HAS : le développement professionnel continu (DPC). Organisme de formation DPC en 2013, l'Agence a développé un ensemble de programmes DPC pour les professionnels de santé actifs dans ses domaines.

La composante d'analyse des pratiques professionnelles et le suivi de son amélioration utilisent les méthodologies préconisées par la HAS et reposent sur le compagnonnage des apprenants par leurs pairs. Certains de ces programmes d'amélioration des pratiques professionnelles sont labellisés par la HAS. De plus, la centralisation par l'Agence des indicateurs d'activité facilite le suivi de l'amélioration des pratiques réalisés par les apprenants.

EN SAVOIR +

L'activité de formation de l'Agence en 2013

L'activité de formation a concerné 3206 apprenants répartis dans 193 sessions de 28 programmes de formation différents. Un peu moins d'un tiers des apprenants sont des médecins. Cette année est marquée par l'appropriation de la méthodologie DPC avec la création de 20 nouveaux programmes DPC dans les différents domaines couverts par l'Agence. D'autres seront ouvertes aux professionnels de santé courant 2014 en quantité équivalente.

L'Agence fonde le développement de ses formations sur trois principes. Tout d'abord l'implication active du professionnel, à travers les jeux de rôle, les mises en situation, les ateliers, l'immersion en centre de simulation. Ensuite, une synergie entre le téléenseignement et l'enseignement présentiel. Enfin, l'évaluation fait partie intégrante de la démarche, tant en amont qu'en aval des actions de

formation : état des lieux des attentes et des besoins, exploitation de référentiels activité-compétences (ils décrivent les activités du métier et les compétences qui s'y rattachent), exploitation d'indicateurs d'activité dans des registres et des bases de données pour suivre l'amélioration individuelle des professionnels de santé en mesurant l'impact de l'action de formation.

EN SAVOIR +

Le centre de documentation, gestionnaire de l'information et mémoire 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. Il regroupe environ 30 000 références de documents, près de 2 000 références d'ouvrages et 120 abonnements à des revues papier ou électroniques, notamment médicales et scientifiques. Le fonds sur le prélèvement et la greffe d'organes, 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 a quant à lui été créé en 2005.

Le centre de documentation assure l'approvisionnement et la diffusion de l'information nécessaire à l'Agence dans l'exercice de ses missions, par le biais de recherches documentaires, de bibliographies et de veilles informationnelles. Depuis 2013, l'accent est mis sur l'acquisition de documents électroniques et le développement d'outils et de produits documentaires en ligne.

Destiné essentiellement au personnel de l'Agence, le centre de documentation est aussi largement ouvert aux professionnels de santé et aux étudiants, sur place et par correspondance. Le volume de ses demandes a d'ailleurs été multiplié par deux en 2013. Un logiciel documentaire, interrogeable sur place, permet aux visiteurs d'explorer l'ensemble du fonds (recherches thématiques, par auteur, mots du titre, etc.).

L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE PRÉSENTE SUR INTERNET

L'Agence propose au public 9 sites internet qui totalisent plus d'un million de visites par an, 2 pages Facebook, 2 comptes Twitter et 3 chaînes YouTube dont l'activité, en cumulé, a été vue près de 900 000 fois.

L'information institutionnelle

www.agence-biomedecine.fr ouvre dans une logique de portail l'accès aux sites grand public, au site institutionnel de l'Agence de la biomédecine, au site des professionnels et au site international. Il donne également accès au site www.juridique-biomedecine.fr, base de données des textes législatifs et réglementaires encadrant les missions de l'Agence.

Le compte Twitter [@ag_biomedecine](https://twitter.com/ag_biomedecine) a été ouvert en mai 2013 à l'occasion des Journées de l'Agence de la biomédecine.

m.agence-biomedecine.fr, site « mobile » ouvert en février 2014, est une version simplifiée pour les téléphones mobiles et les tablettes, des sites institutionnel et international de l'Agence. Les « mobinautes » peuvent accéder à tout moment, en français et en anglais, aux informations essentielles concernant l'Agence.

L'information pédagogique pour tous les publics

www.dondorganes.fr s'adresse à tous les publics intéressés par le don d'organes. Il offre une information concrète et pratique sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus.

La page Facebook « [don d'organes, je le dis](https://www.facebook.com/don.dorganes) » permet à tous d'échanger et de trouver des réponses sur le sujet.

www.dondemoelleosseuse.fr répond aux questions de tous les publics intéressés par le don de moelle osseuse.

Pédagogique et pratique, il permet aussi de se préinscrire sur le registre France Greffe de Moelle. L'espace « donneur inscrit », mis en ligne en décembre 2013, offre aux donateurs déjà inscrits une information dédiée.

La page Facebook « [don de moelle osseuse](https://www.facebook.com/don.de.moelle.osseuse) » est le relais de la communauté des Veilleurs de Vie.

Le compte Twitter [@moelleosseuse](https://twitter.com/moelleosseuse) a pris de l'ampleur en 2013, touchant près de 400 abonnés.

www.dondesangdecordon.fr fournit aux parents et futurs parents les informations clés pour comprendre les enjeux liés au don de sang de cordon, ses modalités, son utilité et surtout sa finalité.

www.dondovocytes.fr et www.dondespermatozoides.fr apportent une information aux personnes envisageant de faire don de leurs gamètes. L'espace dédié « don d'ovocyte près de chez vous » mis en ligne en novembre 2013 sur le site www.dondovocytes.fr offre un accompagnement personnel aux femmes qui souhaitent aller plus loin dans la démarche de don.

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

www.lampmafemmeetmoi.fr regroupe plus spécifiquement des témoignages d'hommes en démarche d'AMP.

www.genetique-medicale.fr, mis en ligne en 2014, propose aux personnes touchées par des maladies génétiques, et plus largement au grand public, des informations pédagogiques sur la génétique médicale et le parcours de soins en France.

www.etatsgenerauxdelabioethique.fr, créé pour faciliter la connaissance et permettre l'expression lors des états généraux de la bioéthique en 2009, est archivé. Ses contenus sont néanmoins accessibles en ligne et constituent une base documentaire encore consultée par les internautes en quête d'information sur les sujets de bioéthique.

Communication

Les sujets couverts par l'Agence de la bio-médecine, qui comportent tous une dimension éthique, sont particulièrement sensibles pour l'opinion. L'Agence doit répondre aux attentes du Parlement et du Gouvernement, du ministère de la Santé et des ARS, ainsi que des professionnels de santé, des médias, des associations et du grand public en matière d'information et de transparence. Conformément à la volonté du législateur, l'Agence a placé le don au cœur de son action en matière de communication.

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 d'information et de promotion du don qui lui est confiée par la loi de bioéthique. Elle a développé au fil des années une méthodologie rigoureuse qui a fait ses preuves.

Ainsi, les actions de communication de l'Agence sont préparées par des enquêtes qualitatives et quantitatives sur l'opinion des Français pour tenir compte de leurs attentes et 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 différentes spécialités médicales concernées dans le cadre de l'information sur la génétique). Des tests des documents d'information, qu'ils s'adressent au grand public ou aux professionnels, sont effectués auprès du cœur de cible. En aval, des post-tests des campagnes permettent de mesurer leurs résultats et d'en tirer des enseignements pour les prochaines campagnes. De plus, les retombées dans la presse sont analysées de façon approfondie, quantitativement et qualitativement, l'Agence attachant la plus grande attention à la façon dont les journalistes traitent les sujets qui la concernent et aux questions qu'ils se posent.

L'Agence travaille de façon très étroite avec les professionnels de santé pour s'appuyer sur leur expertise d'une part et pour les informer des actions de communication qu'elle déploie d'autre part, en sorte qu'ils soient

des relais les plus actifs possible. En parallèle, elle est en relation fréquente avec les associations actives dans le domaine de la greffe d'organes et de la greffe de moelle osseuse. Outre des contacts réguliers tout au long de l'année, elle les réunit une fois par an de façon formelle pour un échange d'informations. Sur chaque sujet traité, l'Agence a mis en place un groupe de travail composé d'experts, d'associations et de patients.

Sur internet, l'Agence met en place depuis 2008 une stratégie basée sur l'observation des comportements des visiteurs de ses sites. Elle consiste à différencier l'information pédagogique de l'information institutionnelle et à adapter les moyens par affinité et par sujet : en 2013, l'Agence propose au grand public 9 sites internet, 2 pages Facebook, 2 comptes Twitter et 3 chaînes YouTube.

D'année en année, l'Agence de la biomédecine a développé des relations régulières et de confiance avec les médias grand public comme avec la presse spécialisée. Elle s'attache à répondre aux journalistes rapidement en mettant à leur disposition le niveau d'expertise qu'ils recherchent. Elle se montre particulièrement soucieuse de leur bonne compréhension des thématiques parfois complexes. Ainsi, elle discute avec eux des différentes approches pour un sujet et s'assure de leur niveau de connaissance avant de les mettre en rapport avec des experts ou avec des témoins. Enfin, autant que possible, elle sensibilise les experts aux contraintes éditoriales des médias et à leur besoin de vulgarisation.

La présence médiatique croissante sur internet des sujets couverts par l'Agence l'a conduite à intensifier sa vigilance sur les contenus, afin de détecter les messages erronés, les fausses rumeurs ou les nouveaux sujets qui risquent d'émerger.

Ce travail de fond cherche à créer, pour les professionnels de santé, les conditions les plus favorables à l'exercice de leur activité et à conforter le grand public dans le bien fondé et la finalité des pratiques médicales. La construction d'une communication régulière et transparente sur les différents domaines

d'activités couverts par l'Agence de la biomédecine aide à absorber les « crises » qui pourraient, sans cela, fragiliser l'activité et

la confiance du public. Elle permet aussi à l'opinion publique d'accepter plus facilement les évolutions des pratiques médicales.

Soutien à la recherche

La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 charge l'Agence de la biomédecine de promouvoir la recherche dans ses domaines de compétences. Cette mission est notamment menée à bien au travers des appels d'offres de recherche, dont la première édition date de 1995. Ils permettent à l'Agence de soutenir des projets dans les domaines du prélèvement et de la greffe, de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et du diagnostic génétique, et de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

Par ailleurs, les domaines de compétences de l'Agence recouvrent des disciplines scientifiques et médicales de pointe dans lesquelles la recherche représente une part très significative. L'Agence intervient dans un rôle de conseil et d'avis auprès de ses partenaires institutionnels, mais aussi des chercheurs auprès desquels elle s'efforce d'être claire et accessible.

L'Agence gère les déclarations de **protocoles de recherche impliquant le prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules** sur personnes décédées ou sur fœtus issus d'interruptions de grossesse. Régie par décret, cette activité est strictement encadrée, en particulier le respect des conditions du don. En ce qui concerne le prélèvement d'organes et de tissus à but scientifique lors d'un prélèvement multi-organes à finalité thérapeutique, elle s'assure que les conditions de prélèvement, et en particulier l'interrogation des proches par les coordinations hospitalières de prélèvement, se déroulent dans des conditions satisfaisantes pour l'ensemble des acteurs. Les protocoles déclarés font l'objet d'un suivi pour connaître l'évolution des prélèvements. Une application a notamment été mise en place sur le portail du système d'information de l'Agence afin que les coordinations hospitalières puissent avoir connaissance dans les plus brefs délais des protocoles déclarés.

L'Agence rend des avis sur les demandes d'autorisation de **recherche biomédicale**

développées par l'ANSM et sur les demandes d'importation et d'exportation de matériel biologique d'origine humaine à des fins de recherche délivrées par le ministère de la Recherche. Dans ces deux cas, les avis sont principalement fondés sur la pertinence scientifique des protocoles soumis et sur le respect des conditions du don et la protection du donneur. La revue de l'ensemble de ces protocoles procure par ailleurs à l'Agence un panorama complet des recherches en cours dans ses domaines de compétence.

Dans le domaine de la **recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains**, en rapport avec son activité de délivrance d'autorisations (voir le chapitre spécifique page 133), l'Agence répond en amont aux questions des chercheurs sur le dispositif réglementaire. Conformément au souci exprimé par le législateur lors des discussions sur la loi de bioéthique de 2011, elle s'assure que les conditions de dépôt de demande d'autorisation sont claires et n'empêchent pas des équipes compétentes d'engager des recherches. Elle rend ses experts disponibles pour conseiller les équipes lors de la conception de leur dossier de demande d'autorisation, afin d'éviter des refus qui n'auraient pas trait à la qualité même du projet. Deux de ses agents interviennent régulièrement dans des formations supérieures (niveau master et master 2) pour informer les étudiants, futurs chercheurs, des conditions réglementaires et éthiques de la recherche. Destinataire de l'ensemble des rapports d'activité des équipes autorisées, l'Agence possède une vision d'ensemble du domaine, unique en France, qu'elle restitue notamment à travers son rapport d'activité. Cette position centrale, ainsi que son expertise sur le sujet, lui permet par ailleurs de développer des éléments d'information sur ce sujet complexe et de les communiquer, alimentant ainsi d'éléments objectifs un débat toujours vif sur le sujet. Cette mission apparaît dans le Contrat d'objectifs et de performance 2012-2015.

Enfin, l'Agence assure une **veille scientifique**. Elle entretient des relations avec d'autres organismes financeurs de la recherche (ANR, DGOS...) et les opérateurs (INSERM, CNRS...), dans le but d'optimiser les stratégies de soutien à ces disciplines.

APPELS D'OFFRES « RECHERCHE »

L'Agence organise chaque année trois appels d'offres « recherche » :

- Recherche et greffe : créé en 1995, ce programme a permis de soutenir 384 projets ;
- Assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal et diagnostic génétique : créé en 2006, ce programme a permis de soutenir 126 projets ;
- REIN : ouvert depuis 2008 aux projets utilisant les données du registre REIN, ce programme a permis de soutenir 23 projets.

Chaque année, l'Agence reçoit entre 70 et 80 projets dans le cadre de l'appel d'offres « recherche et greffe », entre 50 et 60 projets dans le cadre de l'appel d'offres « assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal et diagnostic génétique », et entre 5 et 10 projets dans le cadre de l'appel d'offres « REIN ».

Les journées de l'Agence de la biomédecine les 30 et 31 mai 2013 ont été l'occasion d'une session de posters exposant les résultats des principaux projets soutenus depuis 2007 par les équipes de recherche.

Afin de garantir l'indépendance du processus de sélection des projets, l'Agence fait appel à des experts extérieurs et s'appuie sur l'expertise de ses comités d'experts. Ainsi, les appels d'offres « recherche et greffe » et « assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal et diagnostic génétique » sont placés sous la responsabilité du comité médical et scientifique de l'Agence, et l'appel d'offres recherche REIN sous la responsabilité du conseil scientifique du REIN.

Financement et organisation des activités de soins

Pour traiter les problématiques de financement et d'organisation de l'offre de soins des activités qui entrent dans son champ de compétence, l'Agence de la biomédecine fait l'interface entre les professionnels de terrain (équipes médicales et administratives des établissements), les pouvoirs publics (ministères et ARS), mais aussi les autres institutions telles que l'Assurance maladie, la HAS et les fédérations hospitalières. Elle s'est dotée pour cela d'un pôle d'expertise technique, interlocuteur privilégié de la DGOS et de l'Agence technique pour l'information hospitalière (ATIH).

L'Agence peut ainsi :

- informer les acteurs sur les modalités de financement en vigueur et assurer une veille technique sur toutes les évolutions de la tarification à l'activité (T2A) ;
- évaluer et expertiser les moyens économiques nécessaires au prélèvement et à la greffe d'organes, de tissus et de cellules,

ainsi qu'aux activités de génétique humaine et d'assistance médicale à la procréation afin de contribuer au développement de ces activités ;

- piloter ou réaliser des enquêtes médico-économiques dans ces différents domaines ;
- formuler des propositions d'évolution aux pouvoirs publics tant sur les financements (exemples : les machines à perfuser les greffons rénaux ; la dotation des centres d'AMP pratiquant le don d'ovocytes) que sur l'organisation des soins (exemple : la délégation ou mutualisation du prélèvement chirurgical) ;
- contribuer de façon coordonnée à l'élaboration des schémas régionaux ou interrégionaux d'organisation des soins ;
- mener auprès des pouvoirs publics des actions pour le soutien financier et organisationnel d'activités innovantes dans la phase intermédiaire entre la « recherche » et la « routine ».

EN SAVOIR +

Renouvellement des SIOS : l'instruction de la DGOS fixe des objectifs de progression de l'activité et d'efficacité des organisations pour la greffe d'organes et de CSH

La greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est la seule activité parmi les cinq soumises à schéma interrégional d'organisation des soins (SIOS) qui a fait l'objet d'une instruction détaillée de la DGOS, en date du 12 juillet 2013, dans le cadre du renouvellement de ces schémas. Elle vise à accroître le nombre de greffes et réduire les inégalités interrégionales, notamment pour le foie, le poumon et le cœur. Pour le rein, des objectifs quantitatifs sont clairement avancés : 48,5 % de patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) porteurs d'un greffon fonctionnel à l'horizon 2018 et 20 % des greffes réalisées à partir de donneur vivant ; niveau de prélèvement attendu compte tenu des décès hospitaliers ; un site de prélèvement sur donneur décédé après arrêt circulatoire identifié par interrégion et usage des machines à perfusion généralisé pour tous les greffons à critères élargis.

L'instruction inclut l'efficacité des organisations avec notamment le suivi des moyens humains pour les coordinations hospitalières de prélèvement et la mutualisation de la permanence des soins pour le prélèvement chirurgical des organes, la surveillance des indicateurs de résultat, la contractualisation ARS-établissements quant aux objectifs de qualité des soins.

Le maillage de l'offre de soins sur le territoire doit se faire en tenant compte des besoins et des taux d'accès à la greffe. Pour le rein, le niveau régional est la règle (une équipe par région pour la greffe, au moins une par interrégion pour la greffe à partir de donneurs vivants).

Enfin, l'organisation en filière de soins basée sur l'identification des parcours de soins est préconisée.

Action internationale

Le développement de la greffe au niveau international est un enjeu de santé publique majeur au regard de l'accroissement de la demande partout dans le monde face à une offre globalement insuffisante et concentrée dans quelques pays. Considérant les besoins des patients et les risques de trafic d'organes, les recommandations du Conseil de l'Europe et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) convergent pour promouvoir une coopération entre pays plus ou moins avancés en matière de greffe.

La France est un des cinq pays du monde les plus avancés dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Sa longue expérience la situe parmi les pays européens de référence, que ce soit pour les aspects éthiques et législatifs, les modalités d'encadrement et d'organisation, les compétences médicales et scientifiques ou la qualité des résultats. Par ailleurs, l'excellence de la France dans le domaine de la greffe a pour conséquence une forte demande de la part de patients étrangers. Il existe notamment un flux important de patients provenant des pays du Maghreb.

L'Établissement français des Greffes (EfG) puis l'Agence de la biomédecine ont donc mis en place des programmes de coopération, principalement avec ces pays, dans l'objectif premier de diminuer le nombre de patients venant en France pour bénéficier d'une greffe alors que la demande des patients en France ne peut être satisfaite en raison de la pénurie d'organes.

L'EfG avait développé des relations avec la Commission européenne, le Conseil de l'Europe et les agences européennes de transplantation homologues, ainsi qu'avec l'OMS. Avec la Commission européenne, les relations de l'Agence de la biomédecine s'inscrivent désormais dans le cadre de l'application des directives dites « tissus-cellules » et « organes » et à travers des projets financés par les programmes « santé » de la direction générale de la santé et des consommateurs (DG SANCO). L'Agence de la biomédecine participe également activement aux travaux du Conseil de l'Europe et de l'OMS sur la transplantation, notamment sur les aspects éthiques et législatifs au niveau international et a de nombreux échanges avec les agences de transplantation européennes et d'autres continents.

LES JOURNÉES DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

Organisées tous les deux ans, les Journées de l'Agence de la biomédecine constituent une occasion privilégiée de réflexion et de partage autour des thématiques qui rassemblent l'ensemble des professionnels des domaines d'activité de l'Agence. La troisième édition de ces Journées s'est déroulée les 30 et 31 mai 2013 au centre universitaire des Saints-Pères à Paris.

Le fil rouge de cette troisième édition, « Diversité, singularité, similitude », qui a parcouru les sessions parallèles consacrées chacune à une question de santé relevant de l'Agence de la biomédecine, a également été abordé en séances plénières à partir de deux points de vue « hors champ », celui d'un généticien anthropologue et celui d'un sociologue.

En ouverture, André Langaney, professeur au Muséum national d'histoire naturelle, a abordé le thème sous l'angle des « Peuplements humains : une diversité génétique sans frontières ». Si la reproduction sexuée fait de chacun un individu unique, différent de tous les autres, y compris ses ascendants et descendants, les recherches en génétique des populations montrent un répertoire de gènes commun aux 7 milliards d'humains actuels. Elles font penser que nous descendons tous d'une même petite population du paléolithique récent, ce qui est incompatible avec une représentation « raciale » de l'humanité. André Langaney a également abordé les implications de cette lecture dans des domaines qui concernent l'Agence de la biomédecine comme la transplantation ou la pharmacogénétique.

En clôture, Jean-François Amadiou, professeur à l'université Paris 1 Panthéon-Sorbonne et directeur de l'Observatoire des discriminations, a centré son exposé sur « la diversité et l'apparence physique ». L'omniprésence du thème de la diversité dans notre société peut donner le sentiment d'un traitement engagé et efficace de cet enjeu au sein des entreprises, dans la fonction publique, à la télévision, etc. Or ce n'est pas le cas.

Focalisée sur les questions de handicap, de nationalité et de sexe, et sur des partis pris contestables comme le présupposé associant diversité et performance, l'approche courante ignore les approches scientifiques et occulte des motifs de discrimination récurrents. Jean-François Amadiou a approfondi la question des préjugés et des discriminations en matière d'apparence physique et montré comment la pression sociale, loin de promouvoir la diversité, pousse au contraire au conformisme et au recours à des pratiques médicales parfois contestables.

Les sessions parallèles ont été l'occasion de faire le point notamment sur deux thèmes mis en avant lors de la conférence de presse inaugurant les Journées : la génétique postnatale et la recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains. Ces deux activités sont récentes dans le paysage de la santé en France et leur structuration ainsi que leur encadrement font partie des missions de l'Agence de la biomédecine.

Les 622 participants aux Journées ont exprimé une large satisfaction quant à la pertinence des thèmes et au choix des nombreux intervenants. Un film des meilleurs moments de ces journées est diffusé en ligne sur www.journees-agence-biomedecine.fr.

La prochaine édition aura lieu les 28 et 29 mai 2015.





02

L'ACTION DE L'AGENCE

Les faits marquants de l'année 2013	50
L'amélioration de l'accès à la greffe	52
L'amélioration des conditions de prise en charge en AMP et en DPN, DPI et génétique	102
L'encadrement de la recherche sur l'embryon	133
L'information sur les neurosciences	146
L'action internationale	148

LES FAITS MARQUANTS

INSTITUTIONNEL

3^e Journées de l'Agence de la biomédecine pour les professionnels de santé (www.journees-agence-biomedecine.fr).

DON ET GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

- Plus de **30 000 unités de sang placentaire** stockées et plus de **52 % des patients nationaux** en bénéficiant : l'objectif du plan de développement des banques de sang placentaire françaises est atteint.
- Inscription de plus de **20 000 nouveaux donneurs** sur le registre des donneurs de moelle osseuse.



DON ET GREFFE D'ORGANES ET DE TISSUS

- Hausse significative de la greffe rénale à partir de donneur vivant : **+ 12 % soit 401 patients greffés**.
- 1^{re} campagne d'information auprès du grand public sur la **greffe rénale à partir d'un donneur vivant** (www.dondorganes.fr).
- 1^{re} greffe de rein en **Polynésie française**.
- **Conseil de l'Europe** : résolutions sur le développement et l'optimisation des programmes de don de rein de donneur vivant (page 150) et sur l'établissement de procédures pour la collecte et la diffusion de données (page 100).



DE L'ANNÉE 2013

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP) ET DON DE GAMÈTES

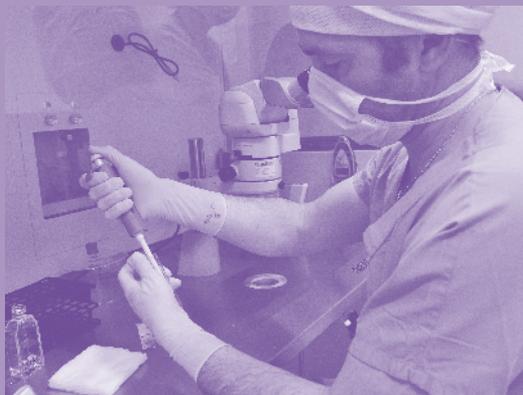
- Création d'un espace d'information spécifique pour les candidates au don d'ovocytes « **Le don d'ovocytes près de chez vous** » sur www.dondovocytes.fr.
- **Évaluation des résultats des centres d'AMP** en tenant compte, pour la première fois, des caractéristiques de leur patientèle.
- Publication d'une **Recommandation de bonne pratique pour prévenir et prendre en charge les thromboses artérielles et veineuses** qui peuvent survenir dans le cadre d'une AMP (www.agence-biomedecine.fr < site des professionnels < recommandations et bonnes pratiques).
- Publication d'un rapport conjoint Agence de la biomédecine/INCa sur les **conséquences des traitements des cancers et la préservation de la fertilité** (www.agence-biomedecine.fr < site des professionnels < rapports et études).

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Arrêté fixant les règles de **bonnes pratiques en génétique** et décret fixant le dispositif d'**information de la parentèle**.



51



RECHERCHE SUR L'EMBRYON

Mise en place d'un régime d'**autorisation sous conditions** pour les recherches sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines (loi du 6 août 2013).

L'AMÉLIORATION DE L'ACCÈS À LA GREFFE

Nombre de structures en activité (au 31 décembre 2013)

Centres ayant eu une activité de prélèvement d'organes ou de tissus	215
<i>dont ayant eu une activité de prélèvement d'organes</i>	170
<i>dont ayant eu une activité de prélèvement de tissus</i>	202
Équipes médicochirurgicales de greffe d'organes	99
<i>dont greffe de cœur</i>	25
<i>dont greffe de cœur-poumons</i>	5
<i>dont greffe de poumons</i>	11
<i>dont greffe de foie</i>	21
<i>dont greffe de rein</i>	43
<i>dont greffe de pancréas</i>	9
<i>dont greffe d'intestin</i>	2
Banques de tissus	30
Centres de donneurs de moelle osseuse (recrutement des donneurs en relation avec un laboratoire HLA référent)	29
Banques d'unités de sang placentaire	11
Équipes de greffe de cellules souches hématopoïétiques	
allogreffes	37
autogreffes	77

LES RAPPORTS

L'Agence de la biomédecine publie chaque année une série de rapports médicaux et scientifiques dans le domaine de la greffe

- Rapport annuel national du prélèvement et de la greffe en France (organes, cellules, tissus)
 - Rapports annuels régionaux du prélèvement et de la greffe en France (organes, cellules, tissus) et synthèse nationale
 - Courbes mensuelles de prédiction du prélèvement d'organes
 - Rapports d'activité des équipes de greffe d'organes (accessible seulement aux équipes elles-mêmes)
 - Indicateurs de résultats, conformes aux standards internationaux, comparant l'activité de greffe (d'organes et de cellules) de chaque équipe à la moyenne nationale
 - Rapport annuel du registre France Greffe de Moelle
 - Rapport annuel du REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie)
 - Rapport annuel de synthèse de biovigilance
- À l'exception des rapports annuels des équipes de greffe, tous ces rapports sont disponibles sur le site internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr).

De l'inscription en attente d'une greffe d'organes à l'attribution des greffons

LA GESTION DE LA LISTE D'ATTENTE

L'inscription sur la liste nationale des malades en attente de greffe d'organes, gérée par l'Agence de la biomédecine, 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'hospitalisation. Le pôle national de répartition des greffons (PNRG) de l'Agence de la biomédecine valide alors l'inscription, ce qui met le malade en position d'attente de l'attribution d'un greffon. Cette procédure d'inscription se déroule en quelques jours et 30 malades environ sont inscrits sur la liste d'attente chaque 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 GESTION DU REGISTRE NATIONAL DES REFUS

La France applique en matière de don d'organes et de tissus le principe du consentement présumé. Cependant, la loi réserve à chacun la possibilité d'exprimer son opposition par tout moyen, notamment en s'inscrivant sur le registre national des refus (RNR) dont la gestion est confiée à l'Agence de la

biomédecine. L'opposition peut concerner le prélèvement d'organes ou de tissus à des fins thérapeutiques (c'est-à-dire en vue de greffe), le prélèvement à des fins diagnostiques (autopsie médicale – non judiciaire – pour identifier les causes du décès) ou le prélèvement à des fins scientifiques (recherche).

L'Agence de la biomédecine reçoit et enregistre les demandes d'inscription. Elle répond 24 heures sur 24 aux demandes

EN SAVOIR +

Article L. 1232-1 du code de la santé publique

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

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

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

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

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

d'interrogation du registre en provenance des établissements de santé en vue de prélèvements d'organes à visée thérapeutique ou scientifique, mais aussi d'autopsies non médico-légales. Elle contrôle à chaque demande la liste des personnels hospitaliers autorisés à interroger le registre national des refus. L'Agence répond également aux demandes d'information sur le fonctionnement du registre qui émanent des citoyens et des personnels hospitaliers.

L'interrogation du registre national des refus en vue d'un prélèvement est opérationnelle depuis 1998. Au total, le registre comptait **au 31 décembre 2013 89 817 oppositions valides** exprimées depuis l'origine et **166 refus** ont été identifiés lors d'interrogations, conduisant à l'arrêt de toute procédure.

EN CHIFFRES

En 2013 :

Le RNR a reçu **3 617 courriers**, ce qui a généré :

2 353 inscriptions validées

512 modifications d'inscriptions et demandes d'accès CNIL

90 annulations

Il a fait l'objet de **18 580 interrogations** :

10 737 pour un prélèvement à but thérapeutique

7 198 pour un prélèvement à but scientifique

645 pour un prélèvement à but d'autopsie

20 refus ont été identifiés :

14 de prélèvement à but thérapeutique

6 de prélèvement à but scientifique

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

La phase de régulation est gérée par les SRA.

Toute personne décédée en état de mort encéphalique recensée comme donneur potentiel est signalée au régulateur du SRA par la coordination hospitalière de l'établissement de santé préleveur, qui demande l'interrogation du registre national des refus, géré par le PNRG. Si le défunt est inscrit sur le

registre, le projet de prélèvement est interrompu. Dans le cas contraire, la coordination hospitalière prend contact avec les proches du défunt et, si besoin, avec le procureur de la République. Elle renseigne dans le logiciel Cristal 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 valide le dossier du donneur potentiel en concertation avec la coordination hospitalière et le médecin en charge du donneur.

La phase de répartition et d'attribution des greffons est gérée par le PNRG.

Pour chaque greffon, le PNRG édite la liste d'aide au choix des receveurs (produite par le logiciel Cristal, cette liste résulte de l'application des règles de répartition à la liste des malades en attente) et propose le greffon aux équipes de greffe dans l'ordre de la liste, jusqu'à son

attribution à un patient ou une équipe selon l'organe considéré. Le PNRG appelle les différentes équipes de greffe en charge des receveurs concernés. Elles sont invitées à se connecter au logiciel Cristal pour consulter les données médicales du donneur. Dans le cas où un greffon n'est adapté à aucun malade en attente à ce moment-là en France, il est proposé à l'échelon européen en fonction des conventions établies avec des pays ou des organisations internationales de répartition des greffons (Suisse, *South alliance for transplantation*, Eurotransplant...). Quand tous les greffons proposés ont été acceptés, l'équipe de coordination hospitalière organise le prélèvement chirurgical.

Au total, il s'écoule entre 12 et 24 heures entre le recensement d'un donneur potentiel et l'implantation des greffons chez les différents receveurs. Intervenant tout au long du processus, l'Agence de la biomédecine contribue à ce que la réglementation et les règles de sécurité sanitaires soient respectées. L'anonymat du donneur et la traçabilité sont assurés grâce à l'attribution automatique d'un numéro au donneur par le logiciel Cristal très tôt dans la procédure. Ce numéro unique est le seul lien entre les greffons durant la procédure de prélèvement d'organes et après la greffe. L'anonymisation du dossier est incontournable dès lors que les propositions aux équipes de greffe ont débuté.



En 2013, l'Agence de la biomédecine a obtenu la certification ISO 9001:2008 pour le processus de répartition des greffons

La certification ISO 9001:2008 du processus de répartition des greffons a son origine dans le contrat de performance 2007-2010 de l'Agence de la biomédecine. Pour se structurer au meilleur coût et parmi d'autres mesures, l'Agence prévoyait d'engager une démarche qualité visant à une certification ISO 9001 sur un périmètre à définir. Lorsque la création de la plateforme nationale de répartition des greffons lui a été soumise en sa séance du 20 juin 2009, le conseil d'administration a considéré que la répartition des greffons pouvait relever d'une telle démarche.

Les enjeux de la norme ISO 9001:2008. Cette norme contient les exigences à satisfaire pour construire un système de management de la qualité de la direction du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus (DPGOT), fondé sur une approche processus, dont les finalités sont la satisfaction durable des équipes de greffe « clients » et l'amélioration continue des prestations et des performances de la direction. Plus concrètement, elle permet de formaliser et organiser les pratiques pour gagner en efficacité et réduire les coûts associés à la « non-qualité » d'une part et de mettre en œuvre des méthodes d'autoévaluation et d'utiliser les dysfonctionnements (constatés et potentiels) comme leviers d'amélioration pour être plus performant d'autre part.

Le système de management de la qualité de la DPGOT. Le projet a démarré en 2011 avec la création d'un comité de pilotage et d'une équipe projet. Le domaine d'application du système commence avec l'appel téléphonique d'une coordination hospitalière pour signaler un donneur potentiel et prend fin au moment de l'attribution du greffon à un candidat à la greffe inscrit sur la liste nationale d'attente. Il concerne exclusivement les donneurs d'organes en état de mort encéphalique.

OP9-1

Le système de management de la qualité de la DPGOT est composé de 4 processus interactifs : management, qualification, attribution et documentation. Sa construction a permis de formaliser le système documentaire et de mettre en place des méthodologies d'autoévaluation, dans une démarche d'amélioration continue.

Ce système interne à l'Agence est complémentaire de son action en direction des professionnels pour renforcer la qualité des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules.

La certification ISO 9001:2008. L'organisme de certification indépendant Bureau Veritas a attribué à l'Agence de la biomédecine en juillet 2013, à l'issue d'un audit de 4 jours, la certification ISO 9001:2008 pour les activités « qualification et attribution des organes de donneurs en état de mort encéphalique ». D'une durée de 3 ans, elle est assortie d'audits de suivi annuel.

Bureau Veritas a salué l'interprétation efficiente de la norme pour la construction d'un système de management de la qualité simple mais complet, ainsi que l'organisation de la DPGOT avec ses instances de pilotage et d'animation, ses fonctions de référents métier et qualité qui permettent d'assurer une réflexion sur bon nombre de sujets. Bureau Veritas a également relevé au sein des équipes l'application suivie des procédures, la connaissance des enjeux du respect des règles établies, ainsi que le souci de s'interroger sur les pratiques.

D'une manière générale, la certification selon la norme ISO 9001:2008 présente de nombreux avantages :

- reconnaissance du professionnalisme et du sérieux par une tierce partie ;
- confiance des partenaires nationaux et internationaux (professionnels mais aussi grand public), car c'est la norme générique reconnue et applicable dans le monde entier ;
- recul sur les activités pour améliorer les pratiques ;
- efficacité plus grande dans la mise en œuvre de la démarche qualité grâce à son effet moteur ;
- motivation et fédération de l'équipe autour d'un objectif commun.

En conclusion, ce projet a été l'occasion de nombreux échanges et réflexions au sein de la DPGOT sur ses métiers et son organisation, en interface avec les autres directions de l'Agence. Ce travail a permis à la DPGOT de structurer sa démarche qualité et de dégager des axes d'améliorations. Il s'agit enfin d'un engagement dans la durée puisque cette démarche a pour but de générer une amélioration continue du système et de ses performances.

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 et d'attribution les plus équitables possibles, tout en préconisant le choix du meilleur receveur pour rechercher l'utilisation optimale des greffons. Pour y parvenir, ces règles font référence à la notion de priorité et à la dimension territoriale. Elles tiennent compte des contraintes techniques et logistiques liées au prélèvement, aux possibilités de transports des greffons et à leur durée et au maintien de la qualité du greffon.

Le système s'appuie sur **des priorités pour certaines catégories de patients**. Un greffon peut notamment être proposé prioritairement et successivement au bénéficiaire : des receveurs dont la vie est menacée à très court terme, des receveurs dont la probabilité d'obtenir un greffon est très faible, 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. 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 consultables 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 les données médicales détaillées, et anonymes, concernant le patient, transmises par l'équipe de greffe 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 son activité. En 2013, les demandes d'avis aux collèges d'experts se répartissent comme suit :

- 348 pour une greffe thoracique, qui ont donné lieu à 415 appels d'experts ;
- 564 pour une greffe hépatique, qui ont donné lieu à 1082 appels d'experts ;
- 34 pour une greffe rénale ou pancréatique, qui ont donné lieu à 102 courriers aux experts.

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

L'appui et l'animation en région

Les services de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine assurent, en région, l'animation et l'appui à 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, tous les établissements de santé, qu'ils soient autorisés ou non à pratiquer les prélèvements d'organes et de tissus, doivent participer au recensement de donneurs potentiels (article L 1233-1 du CSP).

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

Les SRA informent, forment et mobilisent les professionnels de santé. En lien avec le pôle « formation des professionnels de santé » du siège, ils organisent notamment des séminaires

de formation des personnels de santé impliqués dans le prélèvement. Ils sont particulièrement attentifs aux moyens hospitaliers dédiés au recensement et au prélèvement et au maintien des effectifs dans les coordinations hospitalières de prélèvement en adéquation avec le nombre de donneurs recensés. 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 participent à l'organisation de congrès régionaux, publient des lettres d'information ou animent 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.

Les SRA interviennent également en soutien aux activités de don du vivant.

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).

Augmenter le prélèvement d'organes et de tissus

Pour répondre à l'augmentation du nombre des patients en attente de greffe, la ministre de la Santé a lancé en mars 2012 **un nouveau plan pour la greffe**. Ce plan fixe des objectifs quantitatifs et qualitatifs dans le domaine du prélèvement d'organes et de tissus :

- augmenter le nombre de greffes d'organes et de tissus réalisées à partir de donneurs décédés (objectif n° 1 du Plan greffe) ;
- développer la greffe rénale à partir de donneurs vivants (objectif n° 3 du Plan greffe).

L'Agence de la biomédecine met donc tout en œuvre pour que progressent, dans les établissements de santé, le recensement et le prélèvement de donneurs décédés en état de mort encéphalique ou après un arrêt circulatoire (organes et tissus) et de donneurs décédés après un arrêt cardiorespiratoire persistant (tissus prélevés en chambre mortuaire) et pour que se développe le prélèvement de donneurs vivants.

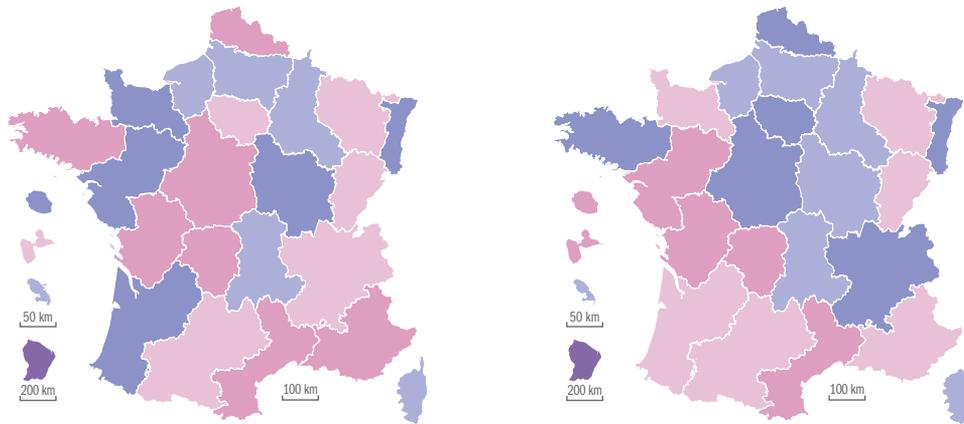
PRÉLÈVEMENT D'ORGANES EN 2013

Personnes en état de mort encéphalique recensées	3 336 soit 50,7 par million d'habitants
Donneurs en état de mort encéphalique prélevés	1 627 soit 24,7 par million d'habitants
Pourcentage d'opposition	32,9 % des personnes recensées
Donneurs décédés après arrêt circulatoire prélevés	53
Donneurs vivants prélevés d'un rein ou d'un foie (hors dominos)	414

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



TAUX DE DONNEURS EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE PRÉLEVÉS DANS LES RÉGIONS EN FRANCE EN 2013



Taux de donneurs en état de mort encéphalique prélevés par région (pmh)

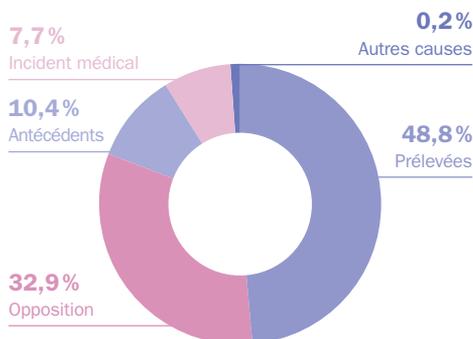


Taux de donneurs en état de mort encéphalique prélevés par région pour 1 000 décès hospitaliers



Le **taux de donneurs par million d'habitants (carte de gauche)** est un standard international qui permet des comparaisons entre pays.
 Le **taux de donneurs par millier de décès hospitaliers (carte de droite)** est un indicateur plus pertinent pour comparer les régions françaises entre elles.

DEVENIR DES PERSONNES EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE RECENSÉES EN 2013



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

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

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

LE DONNEUR DÉCÉDÉ EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE

L'Agence s'appuie sur le réseau des **coordinations hospitalières de prélèvement**, auxquelles elle apporte un soutien constant. Elle les accompagne notamment dans leur démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité de leurs pratiques, à travers son dispositif de certification. Le référentiel « métier » des coordinations hospitalières de prélèvement, que l'Agence a achevé en 2011, positionne la formation comme un enjeu majeur dans l'amélioration du prélèvement. Il a permis d'élaborer un parcours de formation adapté : la formation des coordinations hospitalières de prélèvement (FCHP). La base théorique de la FCHP a été adaptée en 2013 aux fins de mieux adhérer aux besoins et de s'insérer dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) des personnels médicaux et paramédicaux des coordinations.

EN SAVOIR +

Le financement des activités de prélèvement et de greffe

L'année 2012 avait été marquée pour les établissements de santé par une évolution majeure du financement, avec le rétablissement de la finalité respective des différents forfaits : financement des missions d'étude clinique *via* le forfait annuel de greffe (FAG), simplification des forfaits de coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus (CPO) avec un gradient financier plus incitatif entre paliers d'activité. Aussi, il a été décidé de ne rien modifier en 2013.

Pour une bonne information des établissements de santé, l'Agence édite chaque année une plaquette de présentation des dispositifs de financement du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques.

Tendre vers l'exhaustivité du recensement dans toutes les régions

L'Agence de la biomédecine a mis en œuvre différentes stratégies pour accroître les taux de recensement, par les coordinations hospitalières de prélèvement, des donneurs potentiels au sein des établissements de santé.

Elle mise tout d'abord sur un déploiement très large et pérenne, dans les établissements de santé, de l'outil « **Cristal action** » qu'elle a mis à la disposition des hôpitaux en janvier 2010. La dynamique de déploiement s'est confirmée **en 2013 : une grande majorité des hôpitaux autorisés à prélever se sont engagés dans la démarche**, soit 122 établissements autorisés pour les organes et les tissus et 11 établissements autorisés pour les tissus seuls. De surcroît, la dynamique touche les établissements non préleveurs impliqués dans des réseaux de prélèvement (17 établissements au 1^{er} janvier 2014). Cet outil d'évaluation de l'activité et des pratiques participe à la démarche qualité et trouve naturellement un lien avec la démarche de certification des coordinations hospitalières. Destiné à augmenter le recensement des donneurs d'organes et à améliorer la qualité de leur prise en charge et de celle de leurs proches, Cristal action comprend une analyse de la prise en charge des donneurs potentiels à partir de l'étude des décès hospitaliers, une enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé et un outil informatique accessible par le portail sécurisé de l'Agence de la biomédecine. Les services de régulation et d'appui en région accompagnent et suivent les hôpitaux qui se sont engagés dans la démarche.

Un premier bilan montre qu'il existe, en utilisant des critères internationaux, une potentialité du don non négligeable, justifiant de poursuivre les efforts de communication des coordinations auprès des équipes prenant en charge les donneurs potentiels d'organes. En 2014, il est souhaité de pouvoir évaluer sur chaque site le niveau de la démarche qualité entreprise et les actions correctrices mises en place.



En complément de ses actions de formation et d'évaluation, l'Agence de la biomédecine propose aux établissements de santé d'accueillir l'opération de communication **Un réflexe pour la greffe**. Cette opération s'adresse aux personnels des hôpitaux non autorisés à prélever ou à faible activité de prélèvement. Il s'agit de les sensibiliser au prélèvement et à la greffe d'organes et de les inciter à participer plus systématiquement au recensement des donneurs potentiels dans une dynamique de réseau. Débutée en 2004 dans l'ouest de la France, c'est en Aquitaine qu'elle s'est déployée en 2012-2013. Une nouvelle formule est à l'étude pour les années à venir.

Diminuer le taux d'opposition au prélèvement

Depuis plus de dix ans, le taux d'opposition au prélèvement reste en moyenne supérieur à 30 %, avec des variations régionales importantes. De nombreuses questions se posent sur l'abord des proches de patients en état de mort encéphalique, notamment les modalités de l'entretien mené pour connaître la position du défunt vis-à-vis du don d'organes et de tissus si celle-ci n'est pas connue. Ayant dressé en 2011 un état des lieux des différentes enquêtes sur l'abord des proches de patients en état de mort encéphalique et sur les déterminants du refus, l'Agence a pu poser les bases d'une nouvelle étude, débutée en 2012, sur les déterminants de la prise de décision des proches lors de l'entretien. Elle se poursuivra en 2014. L'analyse des résultats de cette étude permettra d'orienter les évolutions de la formation des coordinations hospitalières de prélèvement (FCHP) et la professionnalisation de l'abord des proches par les personnels des coordinations hospitalières.

EN SAVOIR +

Un dispositif de formation au service du nouveau Plan greffe

La formation est un des moyens de répondre aux ambitions du nouveau Plan greffe. Un important travail de fond a permis de renouveler le dispositif de formation, qui comporte dorénavant des enseignements mixtes, présentiels et à distance, et différents dispositifs pédagogiques comme l'immersion en centre de simulation, les ateliers, les jeux de rôle.

La formation centrée sur l'immersion en centre de simulation

a pour objectif la construction d'une coopération entre médecins de disciplines différentes (exercice coordonné pluriprofessionnel) pour favoriser l'identification des donneurs potentiels et un accompagnement des proches du défunt de qualité. Plusieurs scénarios ont été élaborés et expérimentés en s'appuyant sur un réseau de centres de simulation partenaires. Il intègre les centres d'Angers (CESAR), Nancy (CUESIM), Lyon (CLEI) et prochainement de Nice et Toulouse. L'enseignement en centre de simulation est préparé par une phase de téléenseignement et suivi par un travail d'amélioration des pratiques professionnelles dont la réalisation conduira à la validation du programme « développement professionnel continu » (DPC).

La formation centrée sur les ateliers et jeux de rôle pédagogiques

a pour objectif l'appropriation des bases fondamentales nécessaires à l'organisation et la coordination des processus qui aboutissent au prélèvement d'organes chez les patients décédés en mort encéphalique. Une composante de téléenseignement intervient en amont et en aval d'un séminaire présentiel dans lequel les apprenants sont mis en situation dans des ateliers et jeux de rôle. À cette composante s'ajoute en parallèle une évaluation des pratiques professionnelles par un dispositif de compagnonnage.

Élargir les critères de prélevabilité des donneurs

Depuis plusieurs années, le nombre de personnes jeunes décédant en état de mort encéphalique à la suite d'un traumatisme crânien diminue et le nombre de donneurs âgés (de 50 à 64 ans et surtout des donneurs âgés de plus de 65 ans) augmente. Pour répondre aux besoins des patients qui sont très supérieurs au nombre de greffons disponibles, les médecins greffeurs ont été amenés, avec l'Agence de la biomédecine, à élargir les critères de prélevabilité vers des donneurs plus à risque de présenter des pathologies associées (comorbidités), en particulier vasculaires. Les caractéristiques cliniques et biologiques de ces donneurs peuvent avoir pour conséquence une performance moindre du greffon et donc un risque plus élevé de dysfonction ou de non reprise de la fonction après la greffe.

En amont du prélèvement, au moment de la sélection du donneur, la recherche de comorbidités est devenue indispensable, et **l'imagerie** en est le moyen le plus efficace. C'est pourquoi en 2013, dans la continuité de ses travaux sur les donneurs à critères élargis, l'Agence a développé en partenariat avec un groupement de santé régional (Lorraine), expert dans le domaine de la transmission d'images, un **projet de téléconsultation par les équipes de greffe des images** d'échographies, radiographies, tomographies, IRM etc. réalisées par les centres préleveurs. Ce travail a montré qu'il était possible de donner aux équipes de greffe un accès facilité à ces images au travers de l'application informatique de gestion du dossier des donneurs de l'Agence de la biomédecine, le logiciel Cristal. Un projet d'extension de cette démarche au niveau national a été finalisé en 2013. Les avantages attendus sont l'amélioration de la prise de décision des équipes, l'augmentation du nombre de greffons qualifiés pour le prélèvement et la baisse du coût de la greffe au niveau des hôpitaux. La téléconsultation des images devrait en effet réduire le nombre de déplacements « pour voir » ce que font actuellement les équipes en l'absence de ces données concrètes.



Les **donneurs porteurs de marqueurs infectieux** constituent une autre voie d'élargissement des critères de prélevabilité. Le prélèvement de ce type de donneurs a évolué sur le plan juridique fin 2010, avec le décret n° 2010-1625 du 23 décembre et les arrêtés qui l'accompagnent : ils ouvrent, en la réglementant très précisément, la possibilité d'utiliser des greffons issus de donneurs porteurs de marqueurs sérologiques positifs des hépatites B et C pour des receveurs ciblés et dûment informés. Les protocoles sont en cours d'évaluation, mais les inclusions sont rares. Un bilan sera établi en 2014.

Un effort considérable a été porté par l'Agence de la biomédecine depuis 2011 sur les **propositions d'organes** aux équipes de greffe de donneurs à critères élargis.

L'amélioration de la qualité des greffons issus de donneurs à critères élargis est tout l'enjeu du **développement de la perfusion sous machine des organes prélevés** soutenu par l'Agence (voir l'encadré page 64) : elle doit conduire, grâce à l'amélioration du résultat des greffes, à une augmentation des taux de prélèvement par donneur recensé, et donc du nombre de greffes.

L'Agence de la biomédecine préconise également une astreinte d'anatomopathologie structurée pour que puisse être évaluée la viabilité histologique de ce type d'organes.

DÉVELOPPER LA PERFUSION DES ORGANES PRÉLEVÉS

L'Agence de la biomédecine soutient le développement de la perfusion sous machine des organes prélevés en vue de greffe. Ces techniques permettent d'améliorer la qualité des organes « non optimaux » prélevés sur des donneurs dits à critères élargis et, de la sorte, le résultat des greffes l'utilisant (meilleure reprise de fonction après la greffe et meilleure survie du greffon). L'objectif est d'augmenter le taux de prélèvement par donneur recensé avec un moindre risque de dysfonction du greffon.

Un programme ambitieux de développement de l'utilisation de la perfusion rénale

Tout en préservant la qualité des reins de donneurs à critères élargis exposés aux effets potentiellement délétères de l'ischémie, les machines à perfusion permettent de tester la viabilité fonctionnelle de l'organe prélevé avant de le greffer. La littérature internationale montre que cette mise sous machine a pour effet une meilleure survie à un an et à trois ans du rein après la greffe.

Avec le soutien de la DGOS, l'Agence a mis en place en mars 2012 un programme ambitieux de développement de l'utilisation de la perfusion rénale pour ce type de greffons. Il concerne le financement des machines, avec la création d'un forfait spécifique, la définition de règles d'attribution du financement et une participation à l'organisation logistique, démarche validée par les instances scientifiques de l'Agence. Cependant, sa montée en charge s'est heurtée en 2012 et 2013 à des problèmes organisationnels de disponibilité et de formation des

personnels, de disponibilité des matériels et de transport des machines. Il s'est avéré difficile de trouver un accord entre la centrale d'achat des hôpitaux, les équipes susceptibles d'acquiescer des machines et les constructeurs. Le transport automobile des machines a induit un surcoût du transport à l'aller comme au retour et les temps d'ischémie ont été allongés lorsque le trajet automobile dépassait 500 km. Pour y remédier, un partenariat entre les constructeurs, la compagnie Air France, la SNCF et l'Agence de la biomédecine a été mis en place : il a permis de baisser la durée des transports et leur coût à l'aller. La majeure partie des difficultés ont été résolues dans le courant de l'année 2013. Il reste à améliorer le coût et les modalités du retour des machines vers leur propriétaire : la solution est en cours d'évaluation. À fin 2013, une cinquantaine de machines étaient disponibles pour les équipes sur le territoire, dont 30 réservées au prélèvement sur donneur décédé après arrêt circulatoire et une vingtaine réparties dans les régions. L'Agence de la biomédecine a pour sa part testé les conditions de transport de ces machines pour faciliter le développement du programme. Suite à l'aboutissement en novembre 2013 de l'appel d'offres UniHA (Union des hôpitaux pour les achats) et au positionnement des équipes et des hôpitaux sur ce marché, il est probable que la plupart des équipes seront équipées de machines fin 2014.

Des perspectives pour la greffe hépatique et la greffe thoracique

Le foie est un organe particulièrement sensible à l'ischémie chaude¹. La réversibilité des lésions et le devenir du greffon dépendent de la durée de cette ischémie, mais aussi de la qualité initiale du greffon (stéatose², âge avancé du donneur) et de la capacité du receveur à réparer ou minimiser les dégâts induits sur le foie. Le risque encouru est que la fonction du

1. Arrêt de l'irrigation de l'organe par du sang oxygéné sans mise en hypothermie. Voir aussi « La durée d'ischémie, un enjeu important » page 78.

2. Accumulation de graisse dans les cellules du foie.

greffon ne reprenne pas après la greffe ou qu'elle soit transitoirement altérée. Plusieurs prototypes de machines à perfusion *ex vivo* sont en cours d'essai en transplantation hépatique en Europe et en Amérique du Nord. D'après les premières publications, le recours à la perfusion permettrait une réhabilitation du greffon hépatique avec une diminution du taux de dysfonction initiale du greffon et une baisse de la durée d'hospitalisation. Permettant de prélever des foies jusqu'à présent récusés par les équipes de greffe, il constitue une voie possible d'amélioration à terme du taux de prélèvement efficace hépatique. Les greffons hépatiques « à critères élargis » qui pourraient bénéficier de cette nouvelle technologie sont des foies dont le taux de stéatose dépasse 30 %, ceux prélevés sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (ischémie chaude prolongée) ou en cas d'ischémie froide prévisible longue (> 16 h). Cette technique de préservation est toutefois complexe et coûteuse et les résultats à long terme restent à étudier.



Des essais cliniques doivent débuter en France en 2014 dans le cadre d'essais multicentriques européens : ils devraient confirmer les premiers résultats encourageants et permettront peut-être d'identifier des marqueurs de viabilité du greffon pendant la perfusion sous machine.

La recherche concernant l'utilisation des machines à perfusion en greffe thoracique a porté presque exclusivement en 2013 sur la conservation et la réhabilitation des **greffons pulmonaires**. Deux dispositifs différents par leurs caractéristiques, leur coût et leur stratégie d'utilisation ont été testés en France. Tous deux permettent de perfuser et ventiler les greffons et de les réhabiliter et évaluer avant de décider de leur utilisation pour une greffe. Un des dispositifs est transportable, ce qui réduit la durée d'ischémie froide et permet une évaluation continue de la fonction du greffon, mais son coût (dispositif et consommable) est élevé et son utilisation nécessite un personnel spécifiquement formé. L'autre dispositif ne réduit pas la durée d'ischémie froide. L'organe est pris en charge de façon conventionnelle puis, à son arrivée sur le site de greffe, perfusé et reventilé : il est alors régulièrement évalué, et réhabilité si nécessaire. Le coût de ce dispositif est nettement plus faible. Il est actuellement évalué en France par 2 centres qui l'utilisent pour des greffons à critères élargis refusés par les autres équipes. L'Agence a adapté son application Cristal afin d'être en mesure d'analyser les résultats des greffes réalisées avec les poumons réhabilités grâce à ces dispositifs. Les protocoles de recherche sont autorisés par l'ANSM après avis de l'Agence de la biomédecine. Le passage en routine des machines à perfusion en greffe pulmonaire nécessite que les dispositifs aient fait la preuve de leur efficacité clinique et de leur efficacité à travers des études médicoéconomiques.

Améliorer le prélèvement pédiatrique

L'Agence a poursuivi en 2013 ses travaux visant à améliorer l'accès à la greffe des enfants en collaboration avec les coordinations hospitalières de prélèvement, les services de réanimation pédiatrique ainsi que les équipes de greffe pédiatrique. S'appuyant sur l'état des lieux du prélèvement pédiatrique effectué en 2012, des référentiels ainsi qu'un arbre décisionnel du diagnostic de mort encéphalique chez le petit enfant, à destination des équipes de prélèvement, ont été élaborés. Par ailleurs, l'Agence a participé avec ses partenaires européens au développement d'une plateforme commune de donneurs et de receveurs, notamment pour les receveurs ayant peu de chances de trouver un donneur du fait de leurs caractéristiques biologiques ou cliniques : elle y a inscrit la plupart des enfants en attente d'une greffe en France. L'élargissement de la recherche des donneurs aux pays partenaires s'ajoutant à l'amélioration du recensement et du prélèvement, l'accès à la greffe des enfants s'est amélioré.

Promouvoir le don auprès du public

La campagne annuelle de communication auprès du grand public sur le don d'organes après sa mort, autour du 22 juin, *Journée nationale de réflexion sur le don d'organes et la greffe, et de reconnaissance aux donateurs*, a été largement vue et appréciée. Elle a marqué les esprits et constitue une nouvelle étape dans la communication sur ce type de don. Le spot télévisé au cœur de la campagne « **Don d'organes – Il suffit de le dire. Maintenant.** », qui a été diffusé quasi simultanément sur les grandes chaînes nationales le dimanche 23 juin à 19h45, dédramatise le sujet de la transmission de sa position à ses proches en mettant en scène des situations de passage à l'acte jouées par des comédiens reconnus. Les mesures d'impact de la campagne sont très encourageantes : 93 % des personnes déclarent notamment que le spot va les inciter à transmettre leur position à leur famille. Une telle évolution de tonalité est possible après des

années de communication et de pédagogie qui ont fait entrer le sujet du don d'organes et ses enjeux dans le quotidien. Le succès de la campagne, menée comme chaque année en collaboration avec les hôpitaux et les associations en faveur de la greffe, s'explique également par la synergie des moyens mis en œuvre pour la faire résonner. Une affiche et un guide d'information édités à un million d'exemplaires ont été distribués ; le spot était disponible sur la chaîne Youtube de l'Agence ; la page Facebook « Don d'organes, je le dis » a relayé l'ensemble de la campagne ; les journalistes, qui ont été informés avant et après la diffusion-événement du spot, l'ont soutenue. L'intérêt croissant des médias s'est confirmé avec 713 retombées, en premier lieu dans la presse quotidienne régionale, et une couverture renforcée sur les télévisions nationales : les bénéfices de la greffe, l'importance de transmettre sa position à ses proches et la mobilisation des associations et des professionnels de santé sont les trois thématiques les plus abordées.



LE DONNEUR DÉCÉDÉ APRÈS ARRÊT CIRCULATOIRE

La pratique du prélèvement d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire avait été abandonnée en France dans les années 1980, au profit des donneurs décédés en mort encéphalique. Elle a repris en 2006 pour le rein et en 2010 pour le foie. Les établissements volontaires pour réaliser ce type de prélèvement doivent signer une convention les engageant à suivre les protocoles validés par l'Agence de la biomédecine notamment en termes de moyens matériels et humains, de respect de la procédure médicale et chirurgicale commune à tous les centres et de transmission des données de suivi à des fins d'évaluation. Le protocole du prélèvement de foie impose la mise en place chez le défunt d'une circulation régionale normothermique comme modalité de perfusion *in situ* pour préserver l'organe. Cette technique diminue les très fortes contraintes de délai de ce type de prélèvement (lutte contre l'ischémie chaude) 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.

En 2013, 14 centres ayant signé la convention ont pratiqué ce type de prélèvement (1 centre a abandonné le protocole), permettant de réaliser 78 greffes rénales et 2 greffes hépatiques. La survie des greffons est comparable à celle des greffons de donneurs « à critères élargis », mais une étude plus précise des résultats de ces greffes est en cours.



Un hôpital non universitaire a confirmé sa participation au programme, étendant son activité au foie. Cette expérience conforte l'Agence dans son souhait d'intégrer plus largement ce type d'établissement dans le protocole et d'élargir leur domaine de compétence en matière de prélèvement.

Les modalités d'attribution des greffons issus de ces donneurs ont été modifiées à compter du 1^{er} janvier 2014 dans l'objectif de simplifier la procédure et de diminuer ainsi les délais d'attribution.

Les faibles résultats quantitatifs de ce programme reflètent la complexité de mise en œuvre de cette activité de prélèvement, tant au plan technique qu'organisationnel. Les équipes rencontrent des difficultés pour respecter les délais impartis et évaluer en un temps très court la qualité des reins lors de la prise en charge du donneur.

ÉVOLUTION DU PRÉLÈVEMENT ET DE LA GREFFE À PARTIR DE DONNEURS DÉCÉDÉS APRÈS ARRÊT CIRCULATOIRE

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Donneurs recensés	1	78	122	108	121	122	119	115
Donneurs prélevés	1	39	47	62	62	58	53	53
Greffes de rein	1	43	52	71	79	66	81	78
Greffes de foie	-	-	-	-	3	5	3	2

Prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt des thérapeutiques actives (catégorie III de Maastricht)

De la réflexion sur la révision des lois de bioéthique à la rédaction d'un protocole national

En 2009, s'intéressant aux problèmes et perspectives des prélèvements sur donneurs décédés après arrêt circulatoire, la mission parlementaire d'information sur la révision des lois de bioéthique a auditionné un certain nombre de professionnels français et européens. Au vu des expériences européennes présentées, elle invitait dans son rapport d'information « *les sociétés savantes à ouvrir un débat sur la procédure de prélèvements après arrêt cardiaque (catégorie Maastricht III)* » (proposition n° 62)¹.

Le nouveau plan de développement de la greffe en France élaboré en 2011 suggérait de diversifier les sources de greffons pour augmenter le prélèvement d'organes, notamment en développant le prélèvement sur les donneurs décédés après arrêt circulatoire, y compris l'arrêt circulatoire contrôlé (catégorie III de Maastricht).

En 2011 également, parallèlement aux réflexions du Comité consultatif national d'éthique et des comités d'éthique de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et de la Société de réanimation de langue française (SRLF), le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a mené ses propres débats sur les questions éthiques que soulève la mise en place d'un programme de prélèvements d'organes sur personnes faisant l'objet d'un arrêt des thérapeutiques actives dans le cadre de la loi dite Leonetti du 22 avril 2005 *relative aux droits des malades et à la fin de vie*. Un groupe de réflexion constitué de membres du conseil d'orientation et de représentants des sociétés savantes de médecine d'urgence, de réanimation et d'anesthésie-réanimation, adulte et pédiatrique, de l'Observatoire de la fin de vie et de la Société des coordinations hospitalières s'est réuni à 5 reprises. Ses conclusions ont été présentées devant le

conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine qui a souhaité que soit menée une étude des conditions de réalisation des prélèvements d'organes dans le cadre de la loi Leonetti (délibération du 6 juillet 2012).

À l'occasion du 6^e congrès international sur les prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire organisé à Paris en février 2013, l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a organisé une audition publique sur cette thématique en présence de professionnels de la greffe français, anglais et espagnols, des représentants des sociétés savantes concernées et des associations de patients. Au terme de cette audition, les parlementaires ont estimé que le temps de la réflexion, très instructif et profitable, était terminé et ils ont demandé à l'Agence de la biomédecine d'engager la rédaction d'un protocole en collaboration étroite avec les professionnels pour définir les conditions techniques et éthiques de sa réalisation.

Le protocole a été rédigé sous la responsabilité d'un comité de pilotage et avec la participation de professionnels de l'anesthésie, de la réanimation, des services d'urgence et de la greffe rénale, hépatique et pulmonaire désignés par les sociétés savantes et de représentants des coordinations hospitalières. Le projet final a été présenté aux parties prenantes. Le protocole national a été approuvé par le comité médical et scientifique lors de sa séance du 4 février 2014 et par le conseil d'orientation lors de sa séance du 6 mars 2014.

Le protocole : des principes à la mise en œuvre

Ce protocole s'articule autour de trois grands principes :

- Les soins de fin de vie incluent l'opportunité de donner ses organes et tissus après sa mort si telle est la volonté du patient.
- L'éventualité d'un prélèvement ne peut interférer ni dans la décision d'arrêt des thérapeutiques actives, ni dans son mode de réalisation, ni dans les soins palliatifs d'accompagnement. Elle ne doit en rien conduire à causer ou accélérer le décès.

1. Ass Nat , Rapport d'information n° 2235, *Révision des lois de bioéthique*, janvier 2010.

- Les filières de prise en charge de la fin de vie et de prélèvement doivent être étanches. La décision et la mise en œuvre de l'arrêt des thérapeutiques actives sont placées sous la responsabilité de l'équipe médicale de réanimation indépendamment de toute procédure potentielle de don d'organes et sans implication de l'équipe de coordination ni des équipes de greffes. L'information des proches sur le don (s'il n'y a pas de contre-indication de première évidence) est découplée dans le temps et sous la responsabilité de la coordination hospitalière.

Dans un premier temps, il est prévu d'initier ce programme sur un nombre limité de centres, expérimentés dans l'activité de prélèvement d'organes, motivés et conscients des enjeux liés au prélèvement dans le cadre d'un arrêt des thérapeutiques actives.

LA GREFFE À PARTIR DE DONNEUR VIVANT

Le don d'organe de son vivant concerne essentiellement la greffe de rein et dans une moindre mesure la greffe d'un lobe de foie. La greffe rénale à partir de donneur vivant a augmenté significativement en 2013, mais elle est encore faible par rapport aux pays du nord de l'Europe, alors qu'elle donne de très bons résultats et n'affecte pas la qualité de vie des donneurs. Elle pourrait atteindre 20 à 30 % des greffes rénales réalisées en France. Pour la greffe hépatique, les greffes pédiatriques, résultant de dons de parents à enfants, sont privilégiées, le risque de complications graves après un don entre adultes étant élevé comparativement au don d'un rein.

En 2013 les comités donneur vivant ont auditionné 468 donneurs potentiels d'organes, dont 450 en vue du don d'un rein

Parents	107
Conjoints	123
Frères et sœurs	157
Enfants	23
Vie commune > 2 ans	17
Grands-parents, oncles et tantes, cousins	12
Lien affectif étroit et stable	29

4 auditions ont abouti à une décision négative : 3 pour le don d'un rein et 1 pour le don d'un lobe de foie.



La procédure de don

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.

Les comités d'experts, dénommés « **comités donneur vivant** », sont des instances collégiales indépendantes dont l'existence et le rôle sont prévus par la loi de bioéthique. Ils ont pour mission d'auditionner le donneur, de vérifier qu'il est bien informé et de donner, *in fine*, l'autorisation de prélèvement. L'Agence de la biomédecine est chargée du secrétariat de ces comités, au nombre de neuf et répartis sur tout le territoire. Pour favoriser les échanges entre eux et l'harmonisation de leurs pratiques, elle organise chaque année une rencontre nationale. Elle s'attache également à améliorer les relations entre les comités et les équipes de greffe, qui prennent en charge les donneurs. En 2013, les comités donneur vivant ont auditionné 468 donneurs potentiels d'organes.

EN SAVOIR +

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

Les parents d'un malade en attente de greffe, son conjoint ou toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec lui, ses frères et sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, oncles et tantes, cousins germains ou cousines germaines, le conjoint d'un de ses parents ou encore toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable peuvent lui faire don du greffon attendu. Le donneur doit être majeur. La procédure prévue par la loi (articles R. 1231-1 à R. 1231-10 du CSP) encadre de façon rigoureuse l'expression du consentement du donneur et l'autorisation de prélèvement :

- l'équipe de greffe effectue tous les examens médicaux nécessaires et explique au donneur potentiel les modalités de l'intervention et ses conséquences ; elle saisit le comité donneur vivant de la région où habite le donneur ;
- le comité donneur vivant reçoit le donneur, s'assure qu'il a bien mesuré les risques et les conséquences du prélèvement et répond à toutes ses questions ;
- le donneur est ensuite entendu par un magistrat du tribunal de grande instance qui s'assure que son consentement est libre et éclairé ;
- le comité donneur vivant prend alors une décision collégiale et délivre, ou non, l'autorisation de prélèvement (lorsque le donneur est le père ou la mère, l'autorisation du comité n'est pas requise).

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

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

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE GREFFES À PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

	2009	2010	2011	2012	2013
Total des greffes de rein	2 826	2 893	2 976	3 044	3 074
Greffes avec donneurs vivants	223 (7,9 %)	283 (9,8 %)	302 (10,1 %)	357 (11,7 %)	401 (13,0 %)
Total des greffes de foie	1 047	1 092	1 164	1 161	1 241
Greffes avec donneurs vivants	12 (1,1 %)	17 (1,6 %)	14 (1,2 %)	9 (0,8 %)	13 (1,0 %)

Le développement de la greffe rénale à partir de donneur vivant : un objectif du nouveau Plan greffe

Avec 401 greffes réalisées en 2013, le nombre de greffes rénales à partir de donneur vivant a augmenté de 12 % par rapport à 2012 (357). Elles représentent 13 % des greffes rénales.

L'Agence de la biomédecine a poursuivi en 2013 son engagement en faveur du développement de la greffe rénale à partir de donneur vivant.

Son action s'est déployée autour de différents axes :

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

Le don croisé d'organes, autorisé par la loi de bioéthique de 2011 (décret d'application pris le 7 septembre 2012), intervient en cas d'incompatibilité immunologique entre le receveur et son donneur : il est possible d'y recourir dès lors qu'une autre « paire » receveur-donneur est dans la même situation et qu'il y a possibilité d'appariement, c'est-à-dire de compatibilité en « croisant » les deux paires. L'Agence a élaboré les règles d'appariement, qui ont été validées par le comité médical et scientifique et le conseil d'orientation et mis en place le registre des « paires » donneur-receveur conformément à la réglementation. Avec les 10 « paires » inscrites en décembre 2013, il a été possible de réaliser un premier cycle d'appariements qui a conduit à la réalisation de 2 greffes en 2014. Ce programme est complexe, tant du point de vue de l'organisation que de la mise au point du logiciel d'appariement des « paires ».

La démarche de l'Agence auprès du ministère de la Santé pour donner un signal tarifaire incitatif au don du vivant a conduit à la création d'un **tarif de prestation spécifique** pour le prélèvement rénal chez le donneur vivant : le tarif est majoré de 16 % depuis le 1^{er} mars 2012, lorsque le prélèvement de rein est effectué par coelioscopie (acte de référence très majoritairement pratiqué par les équipes). Cette valorisation a contribué à l'augmentation du nombre de greffes à partir de donneur vivant depuis 2012. L'incitation financière a encore été accentuée en 2013 puisqu'une dotation exceptionnelle d'accompagnement d'un montant de 22957 € (soit un palier de forfait annuel de greffe) a été attribuée à chaque équipe autorisée, associée à l'objectif de pratiquer 5 greffes supplémentaires par équipe dans les deux années 2014 et 2015.

Par ailleurs, l'instruction du 12 juillet 2013 présentant les orientations nationales pour les **schémas interrégionaux d'organisation des soins (SIOS)** relatifs à l'activité de greffe, publiée par la DGOS et élaborée en collaboration étroite avec l'Agence, a fixé des objectifs ambitieux pour la greffe rénale à partir de donneurs vivants. À l'issue du SIOS, soit en 2018, les équipes autorisées doivent pratiquer au moins 10 greffes rénales à partir de donneur vivant par an, et ces greffes doivent représenter 20 % des greffes rénales de l'interrégion (ce qui ne signifie pas que toutes les équipes

de greffe rénale doivent pratiquer la greffe à partir de donneur vivant). L'objectif est de parvenir à 750 greffes rénales à partir de donneurs vivants en 2018, soit environ 80 dons supplémentaires en moyenne chaque année.

Enfin, l'Agence est très attentive aux difficultés encore rencontrées concernant le respect de **la garantie de neutralité financière pour le donneur** : un travail mené en 2013 avec des consultants juniors élèves directeurs de l'École des hautes études en santé publique (EHESP) doit aboutir à la rédaction d'un guide pratique destiné aux équipes médicales et aux directions hospitalières.

L'Agence suit **l'état de santé des donneurs vivants d'organes**, sans limite dans le temps. Les informations postopératoires et de suivi annuel, transmises par les équipes de greffe, permettent d'évaluer le risque encouru par les donneurs en analysant chaque année les conséquences du prélèvement sur leur santé (complications liées à l'acte chirurgical et fonction de l'organe après le prélèvement). L'exhaustivité des données de ce registre des donneurs vivants d'organes conditionnant la fiabilité statistique des analyses, l'Agence s'attache à réduire, par des relances régulières, le taux de donneurs perdus de vue par les équipes de greffe. On constate en effet que ces donneurs, qui sont en bonne santé et ne résident pas forcément à proximité de l'équipe de greffe, ne se présentent pas toujours aux consultations de suivi annuel. Supérieur à 90 %, le taux de suivi progresse.

Cependant, l'élargissement de la cohorte en rapport avec la progression du don du vivant met les équipes en difficulté quant à l'organisation des consultations de suivi : l'Agence a mis en place une réflexion avec les professionnels pour résoudre cette problématique.

L'Agence mène depuis 2010, en partenariat avec une équipe d'épidémiologie de l'INSERM, une étude prospective sur **la qualité de vie du donneur vivant de rein (QVDV-R)**. L'objectif est de mieux appréhender les conséquences du don sur la qualité de vie du donneur en prenant en compte les aspects psychologiques, socioprofessionnels, financiers et médicaux.

Une première étude rétrospective sur la qualité de vie des donneurs a été réalisée en collaboration avec le CHU de Nancy parmi les donneurs

ayant donné un rein depuis au moins 1 an entre le 30 juin 2005 (date de la mise en place des comités donneur vivant) et le 1^{er} mars 2009. Un taux de retour des questionnaires très élevé a montré leur très grande implication (74 %, 501 donneurs). L'analyse des questionnaires a montré que leur état de santé est meilleur que celui de la population générale à classes d'âges comparables – ce qui s'explique aisément par la sélection médicale très rigoureuse dont ils sont l'objet – et que 98 % d'entre eux seraient prêts à refaire leur geste.

Une étude prospective longitudinale menée entre octobre 2009 et janvier 2013 s'intéresse à la motivation du don et aux conséquences du parcours avant don et du don sur l'état de santé physique et psychique des donneurs. Elle comprend trois points d'évaluation : avant le don, puis 3 mois et 12 mois après le prélèvement. Les résultats complets ne seront disponibles qu'en 2014. L'analyse avant le don porte sur 538 questionnaires, soit 82 % des candidats au don, taux de réponse record. Elle montre que la motivation principale du don est la santé du receveur et confirme l'étude rétrospective : à ce stade, les donneurs s'estiment en excellente santé, et ils le sont effectivement. La dimension psychique est plus nuancée car si la santé psychique de ces donneurs potentiels est globalement meilleure que celle de la population générale, l'inquiétude et le stress sont présents. Près de la moitié d'entre eux craignent de voir la démarche de don ne pas aboutir et aimeraient que le parcours avant le don soit moins long. Les résultats des évaluations après le don apporteront des enseignements précieux qui guideront les améliorations possibles dans les soins et le soutien à dédier à ces donneurs.

Information sur le don de rein du vivant : première campagne en direction du grand public

En 2011 et 2012, l'Agence de la biomédecine avait déployé un dispositif de communication sur la greffe rénale à partir de donneur vivant destiné aux professionnels de la dialyse, du prélèvement et de la greffe afin de créer des conditions favorables à son développement à l'hôpital. En 2013, elle a engagé une information plus large du grand public sur l'existence de cette possibilité thérapeutique, ses

bénéfices pour le receveur et ses risques faibles pour le donneur. En effet, l'accès à une « information précoce et complète des patients ainsi que de leur entourage », selon les recommandations de la HAS en juin 2012, semblait insuffisant en France.

La campagne « **UN DON EN MOI, pour la greffe rénale à partir de donneur vivant** », dont le coup d'envoi a été donné le 12 octobre 2013 à l'occasion de la journée européenne du don, visait donc à la fois les professionnels de santé, les patients et leur entourage et le grand public. Cette campagne s'est caractérisée par une approche résolument pédagogique, visant à améliorer les connaissances sur cette activité. Lancée par voie de presse, déployée sur les radios à travers des chroniques et interviews d'experts et dans la presse professionnelle à travers des interviews de responsables de l'Agence et des témoignages, elle a été relayée sur le site internet et la page Facebook de l'Agence. Enfin, des brochures et affiches adaptées aux différents publics, conçues en collaboration avec les associations de patients et les professionnels de santé, ont été diffusées auprès des associations de malades, des centres de dialyse, des néphrologues et des ARS. Les post-tests réalisés à la suite de cette campagne confirment le déficit d'information sur ce sujet et l'intérêt de telles campagnes pour y remédier.

**DONNER
UN REIN DE
SON VIVANT**

**PEUT CONCERNER
CHACUN**

UN DON EN MOI
pour la greffe rénale à partir de donneur vivant

Toujours plus de malades attendent une greffe de rein.
Le don d'un rein à un proche est possible. C'est une personne souffrant d'insuffisance rénale terminale à la recherche de donner un rein viable, ou une greffe d'un rein d'excédent viable. Elle est efficace pour les recevoir et aide pour les donneurs qui à 98%, seraient prêts à refaire ce geste.

Participez avec votre médecin.
www.agencebiomedecine.fr

Améliorer l'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 modalités d'allocation des greffons sont en constante évolution pour améliorer l'efficacité de la répartition des organes et pour réduire les inégalités d'accès à la greffe entre les malades. L'Agence de la biomédecine analyse la répartition des greffons et son impact sur la liste d'attente pour ensuite déterminer, en concertation avec les professionnels de la

greffe, les évolutions nécessaires des règles de répartition des greffons.

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

LA GREFFE D'ORGANES EN 2013

	Malades restant en attente de greffe le 1 ^{er} janvier	Nouveaux malades inscrits en attente dans l'année	Malades greffés ⁽¹⁾	Malades décédés en attente de greffe	Malades sortis de liste d'attente ⁽²⁾	Malades restant en attente de greffe le 31 décembre	Porteurs d'un greffon fonctionnel le 31 décembre ⁽³⁾
Cœur	325	545	410	75	47	338	4 272
Cœur-Poumons	17	21	11	2	2	23	189
Poumon	125	375	299	17	21	163	1 536
Foie	1 104	1 820	1 241 (13)	206	212	1 265	11 446
Rein	9 869	4 467	3 074 (401)	252	274	10 736	34 056
Pancréas	166	128	85	6	23	180	819
Intestin	10	4	3	1	2	8	12
Total	11 616	7 360	5 123 (414)	559	581	12 713	52 330

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

2. 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 ou, dans une moindre mesure, lorsque leur maladie est en amélioration et ne justifie plus le recours à la greffe ou lorsqu'ils en décident pour des raisons personnelles.

3. Nombre estimé.

LES GREFFES COMBINÉES DE DEUX OU PLUSIEURS ORGANES EN 2013

Cœur-Foie	7
Cœur-Poumons-Foie	0
Cœur-Rein	12
Foie-Intestin	1
Foie-Intestin-Rein	0
Foie-Pancréas	0
Foie-Rein	43
Greffe multiviscérale (foie-intestin-pancréas, intestin-pancréas ou intestin-pancréas-rein)	1
Pancréas-Rein	71
Poumon-Foie	7
Poumon-Rein	1

LA GREFFE CARDIAQUE

Le nombre de greffes cardiaques réalisées est en légère augmentation en 2013 (410 greffes, contre 397 en 2012), tandis que le nombre de nouveaux inscrits continue d'augmenter.

Les principaux travaux menés par l'Agence de la biomédecine en 2013, dans la continuité des années précédentes, ont pour but d'amener à la greffe des malades dont l'état de santé est stabilisé et d'améliorer ainsi leur devenir après la greffe. Il s'agit de mieux préciser les caractéristiques des greffons, leur prélevabilité, les moyens de les explorer et de les évaluer, les déterminants des résultats de la greffe ainsi que l'accès à la greffe et, en amont, à la liste d'attente. Tous ces travaux sont réalisés en partenariat avec une société savante et des instituts de recherche.

Une enquête visant à évaluer l'impact d'une coronarographie systématique sur l'efficacité du prélèvement cardiaque chez les donneurs à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé devrait aboutir en 2014. Par ailleurs, l'Agence a lancé en 2010 une étude prospective dans l'objectif de déterminer la faisabilité du calcul du bénéfice individuel de la greffe cardiaque ainsi que sa place dans la répartition des greffons. Ses résultats seront disponibles en 2014. À cet égard, elle a utilisé en 2013 un nouvel outil d'analyse statistique, le « CUSUM », qui permet de fournir aux équipes l'évaluation de leur performance.

En 2013, l'Agence a modifié l'accès des patients aux priorités nationales (les « superurgences » 1, 2 et 3) en réglementant les conditions d'accès à ces priorités et en permettant aux patients en assistance circulatoire depuis plus de 3 mois et dont l'état de santé s'est stabilisé de bénéficier d'une priorité.

LA GREFFE PULMONAIRE ET CARDIOPULMONAIRE

L'activité de greffe pulmonaire a baissé en 2013 (298 greffes pour 322 en 2012), malgré l'élargissement des critères de prélevabilité défini avec les professionnels. Le vieillissement de la population des donneurs (+1 an en 2013), ne peut à lui seul expliquer ce recul : la baisse du nombre de patients autorisés dans le protocole de réhabilitation pulmonaire en est un autre facteur.

Les protocoles multicentriques et internationaux de réhabilitation pulmonaire et de perfusion pulmonaire normothermique se sont développés en 2013 : ils ont mis en évidence les possibilités d'étendre encore les critères de prélèvement pulmonaire et d'améliorer la qualité des greffons. Conformément à ce qu'avait annoncé l'Agence de la biomédecine, les règles de répartition et les critères d'évaluation des donneurs devront probablement être adaptés à ces nouvelles pratiques.

L'Agence et les professionnels devraient engager une réflexion sur la constitution d'une cohorte dans le domaine de l'insuffisance respiratoire pour mieux cibler l'épidémiologie, les besoins et les coûts sociétaux de la prise en charge de ces pathologies.

La mise en œuvre de nouveaux protocoles comme la greffe combinée poumons-pancréas (îlots) dans la mucoviscidose a nécessité l'évolution en 2013 des modalités de répartition des organes, sans contredire les règles communes.

LA GREFFE HÉPATIQUE

L'attribution des greffons hépatiques s'effectue depuis mars 2007 selon un score dont l'efficacité est régulièrement mesurée et les différents paramètres adaptés en concertation avec les équipes de greffe hépatique. Le « score foie » prend en compte des logiques d'accès à la greffe adaptées à la maladie initiale (indicateur MELD¹ pour les cirrhoses, durée d'attente pour les autres maladies) et des aspects logistiques (distance entre le lieu de prélèvement et le lieu de greffe). En l'absence de malade prioritaire dans le cadre des superurgences, tout greffon hépatique prélevé sur le territoire national est proposé au malade ayant le score le plus élevé en France. Une composante « expert », qui implique le recours au collège d'experts en greffe hépatique, lui a été ajoutée pour répondre à des situations cliniques particulières, dans lesquelles il n'octroie pas suffisamment de points pour accéder à la greffe (dans le temps imparti par la gravité de la maladie). Un modèle de score géographique a également été ajouté, de sorte que plus la gravité d'un malade en attente est estimée sévère par le score, plus son « aire géographique d'influence » pour la proposition de greffons est large, ainsi qu'une modélisation différente de l'accès à la greffe pour les patients présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Le groupe technique « score foie » a élaboré un arbre décisionnel pour mieux définir les critères d'inscription et d'évolution en liste d'attente. L'application des consignes de cet arbre décisionnel repose sur l'adhésion des équipes et la confiance mutuelle. Elle fait l'objet d'une évaluation périodique. Cette démarche devrait permettre, comme cela a été le cas de l'indicateur MELD⁶ pour les cirrhoses, de greffer plus de patients « juste à temps ».

Des difficultés ont surgi en 2013. Tout d'abord l'attribution de foies à visée pédiatrique a pour corollaire un partage de vaisseaux difficile et une perte des organes proximaux : la confrontation du point de vue des équipes concernées a abouti à la réalisation d'une procédure et de recommandations de bonnes pratiques de prélèvement, permettant d'améliorer cette situation. Ensuite, le recours à la composante « expert » a augmenté considérablement, malgré les règles restrictives mises en place en début d'année.

Cependant, les prélèvements (1 253) et les greffes (1 241) ont continué de progresser en 2013.

LA GREFFE RÉNALE

La greffe rénale est quantitativement la plus importante (3 074 greffes en 2013) avec une demande qui ne cesse d'augmenter. Elle a pu continuer à progresser cette année grâce à la poursuite de l'augmentation des greffes à partir de donneur vivant, dont le nombre s'élève à 401 greffes en 2013 (223 en 2009, soit +80 % en 4 ans). Cette activité s'est diversifiée avec le développement depuis 2012 des greffes entre groupes sanguins ABO incompatibles et la réalisation en 2014 des premières greffes dans le cadre du don croisé.

À noter que la reprise de la greffe rénale à la Réunion, amorcée en 2012, s'est confirmée. L'achat de machines à perfusion et l'apprentissage de leur utilisation devrait améliorer la qualité des greffons préservés et faciliter les échanges avec la métropole en 2014.

Pour mémoire, le « score rein », appliqué depuis 2004 en Île-de-France et généralisé en 2007 à l'ensemble de la France, prend en compte pour chaque patient l'ancienneté d'inscription sur la liste nationale d'attente, la difficulté d'accès à la greffe, la qualité de l'appariement en âge et en HLA entre donneurs et receveurs et la distance entre les

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

sites de prélèvement et de greffe. Ce système de répartition intervient après application des priorités pour les patients qui n'ont pas ou peu de chances d'accès à la greffe comme les patients immunisés, les patients ayant besoin d'une greffe en urgence en raison d'un risque vital et les enfants. Un des reins est attribué à un receveur de l'équipe locale déterminé par application du score à la liste des patients de cette équipe (avec possibilité de dérogation à justifier), l'autre est attribué, sans dérogation possible, au receveur ayant le score le plus élevé sur l'ensemble de la zone interrégionale de prélèvement et de répartition (ZIPR).

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

L'Agence de la biomédecine et les équipes de greffe travaillent depuis 2012 à la construction d'un **nouveau score rein** impliquant une plus grande mutualisation des greffons sur le territoire. En effet, la répartition au score reste locale et régionale avec des variations importantes des taux d'accès à la greffe selon les régions et seuls 20 % des greffons sont mutualisés au niveau national pour les catégories prioritaires de patients.

L'objectif est d'améliorer l'attribution des greffons en offrant des stratégies différenciées selon l'âge du receveur : pour les adultes jeunes, attribuer des greffons avec un bon appariement des systèmes HLA et des âges tout en augmentant le taux d'accès à la greffe, et pour les sujets âgés, préserver un accès assez rapide à la greffe en diminuant les exigences en appariement HLA et limiter les déplacements des greffons en sorte qu'ils soient le moins longtemps possible en ischémie froide.

Parallèlement, un autre objectif est de limiter l'attribution des greffons prélevés sur des donneurs jeunes à des receveurs pour lesquels la différence d'âge est inférieure à 20 ans.

L'adhésion des équipes à cette mutualisation plus principalement au profit des receveurs les plus jeunes est nécessaire et impose de répartir l'effort sur le territoire. Après une

phase de simulations de leur efficacité, ces nouvelles règles seront mises en application courant 2014 et régulièrement évaluées.

Le **programme de mise sous machine à perfuser des greffons rénaux** « à critères élargis » prélevés, qui avait débuté en mars 2012, s'est déployé progressivement sur le territoire (186 reins perfusés à fin 2013) et devrait poursuivre son essor en 2014. Il est présenté page 64. L'amélioration de ses conditions de conservation devrait permettre de diminuer les retards de reprise de fonction du greffon après la greffe fréquemment observés pour ces greffons fragiles. Les premiers résultats pourront être évalués en 2014.

Par ailleurs, l'élaboration de recommandations sur les indications d'inscription des patients sur la liste nationale d'attente a été entreprise avec la HAS dans un contexte de disparités de l'accès à la liste selon les régions.

LA GREFFE PANCRÉATIQUE

La **greffe combinée de rein-pancréas** est actuellement le meilleur traitement de l'insuffisance rénale préterminale et terminale chez les diabétiques de type I. La greffe de pancréas nécessite des greffons d'une très grande qualité, une ischémie froide courte et des techniques de prélèvement difficiles à mettre en place sur l'ensemble du territoire. Le vieillissement de la population des donneurs explique en partie le faible taux de greffon optimaux disponibles pour la greffe de pancréas entiers. Néanmoins, il faut améliorer le recensement et le prélèvement de ces donneurs et développer la mutualisation du prélèvement sur le territoire, qui a progressé en 2013, pour permettre l'augmentation indispensable de ce type de greffes.

L'Agence de la biomédecine et les professionnels de la greffe de pancréas ont étroitement collaboré en 2013 pour faire évoluer **la greffe d'îlots de Langerhans¹**, jusqu'à présent encadrée et financée par des protocoles de recherche clinique, vers l'activité de routine.

1. Ou îlots pancréatiques.

Un programme de recherche médicoéconomique doit notamment montrer l'intérêt de pérenniser son développement. L'Agence de la biomédecine s'attache à faciliter la continuité de son financement pendant cette période transitoire.

Les règles de répartition des greffons pancréatiques modifiées en janvier 2011 orientent préférentiellement les greffons vers les receveurs attendant un pancréas entier ou vers l'isolement d'îlots de Langerhans, en fonction de l'âge et de l'éventualité d'une surcharge pondérale. En effet, les îlots peuvent être isolés à partir de pancréas à critères plus larges que la greffe de pancréas entier. Ces nouvelles règles ont permis d'augmenter le nombre de propositions aux équipes en 2012 et 2013. En outre, la catégorie des malades prioritaires pour laquelle le rein suit le pancréas a été élargie pour permettre à des receveurs d'y accéder jusqu'à l'âge de 55 ans à condition d'être candidat à une première greffe et peu immunisé.

Les professionnels de la greffe pancréatique et de l'isolement des îlots de Langerhans se sont, avec l'Agence de la biomédecine, engagés dans une politique d'amélioration du prélèvement afin d'augmenter les greffes réalisées : mutualisation des équipes, modification des politiques d'évaluation et d'acceptation des greffons. De nouvelles recommandations sur les techniques chirurgicales ont ainsi été élaborées en 2013 avec des experts de la greffe hépatique. Elles précisent les conditions de partage des vaisseaux entre le pancréas et le foie afin que dans certaines

situations de compétition entre ces organes, le pancréas puisse être préservé pour un prélèvement. Ces nouvelles recommandations ont été présentées au comité médical et scientifique de l'Agence le 4 février 2014.

Après deux ans d'activité faible, la greffe pancréatique a progressé en 2013, tant la greffe de pancréas entier (85 en 2013 contre 72 en 2012) que la greffe d'îlots de Langerhans.

LA GREFFE INTESTINALE

La greffe intestinale est envisagée chez un malade atteint d'une insuffisance intestinale terminale d'origine anatomique ou fonctionnelle (anomalie de fonction de la paroi intestinale). Les causes anatomiques peuvent être congénitales ou acquises. Cette indication de greffe est exceptionnelle et concerne des receveurs pédiatriques dans la majorité des cas. Complexe à réaliser, la greffe est le plus souvent combinée avec d'autres organes. Elle nécessite que le donneur soit plutôt jeune, rigoureusement qualifié cliniquement et biologiquement pour le prélèvement, et parfaitement stable sur le plan hémodynamique.

En 2013, l'Agence a réuni l'ensemble des acteurs de la greffe d'intestin, ce qui a permis de mettre en évidence les difficultés inhérentes à sa réalisation et de mieux cibler les résultats, les besoins et les attentes. La réflexion devra être poursuivie en 2014.



LA DURÉE D'ISCHÉMIE, UN ENJEU IMPORTANT

L'arrêt de la circulation du sang dans un organe, ou ischémie, entraîne une destruction plus ou moins importante de ses cellules et l'altération de ses fonctions. La durée d'ischémie étant un des principaux facteurs prédictifs de la survie des greffons, il est crucial de la réduire le plus possible après le 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 au moment du prélèvement, et la revascularisation de l'organe après déclampage de cette artère, une fois les anastomoses¹ réalisées chez le receveur. Cette ischémie est dite froide car le greffon est placé en hypothermie au moment du prélèvement, puis maintenu au froid dans un conteneur isotherme pour diminuer les conséquences de l'absence de perfusion par du sang oxygéné. La durée d'ischémie froide tolérable varie selon l'organe : de moins de 4 heures pour le cœur ou les poumons, elle peut aller jusqu'à 24 heures pour une greffe de rein optimale.

Les progrès actuels ont pour but d'améliorer, à durée d'ischémie froide identique, la qualité des greffons prélevés en les

perfusant sous machine (reins, poumons) et en améliorant la qualité des liquides de conservation et de perfusion. Une autre voie est de ne pas abaisser la température des organes à greffer et de suppléer par la perfusion aux besoins en oxygène, sucre et nutriments de l'organe.

Le greffon est en **ischémie chaude** lorsqu'il n'est plus perfusé du fait d'un arrêt circulatoire ou du clampage de l'artère l'irriguant, sans mise en hypothermie. 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 sont souvent irréversibles au-delà de 30 minutes. Chez un donneur décédé après arrêt circulatoire, ce délai peut être porté à 150 minutes au maximum lorsqu'une perfusion de faible débit est maintenue par un massage cardiaque efficace.

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

Pour les reins, les machines à perfusion étant transportables, l'organisation logistique des transports, devrait aussi faire baisser les durées d'ischémie, tout en améliorant leurs conditions de préservation.

1. Connexions entre les vaisseaux sanguins.



L'ACCÈS À LA GREFFE DES PATIENTS IMMUNISÉS

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

Pour répondre à ces difficultés, des recommandations pour le suivi immunologique des patients greffés ou en attente de greffe d'organe ont été élaborées progressivement à partir de 2005. Elles ont fait l'objet d'une actualisation complète en 2010 et sont disponibles sur le site www.agence-biomédecine.fr <site des professionnels> Recommandations et bonnes pratiques.

La difficulté d'accès à la greffe des patients hyperimmunisés est définie en partie par un paramètre calculé, le taux de greffons incompatibles (TGI), qui leur ouvre un accès à la priorité nationale et au « programme anti-gènes permis » (programme HAP).

Le travail réalisé par l'Agence de la biomédecine et les laboratoires d'histocompatibilité pour permettre l'harmonisation des pratiques, la transmission automatisée des données (effective à 90 %) et la mise à jour de la base de données HLA pour le calcul des TGI commence à porter ses fruits. À terme, il permettra aussi d'améliorer les conditions d'accès des hyperimmunisés à la greffe.

Des protocoles de recherche clinique, dont plusieurs **protocoles de désensibilisation**, ont été engagés en 2013 dans le domaine de la greffe rénale et de la greffe thoracique en accord avec l'Agence de la biomédecine. Ils sont assortis d'une priorité transitoire d'accès à la greffe pour les patients sélectionnés dans ce cadre.

Les allogreffes composites de tissus vascularisés

L'Agence de la biomédecine est impliquée dans la préparation, la réalisation et le suivi des allogreffes composites vascularisées pour lesquelles la France est en position de pointe. Elle veille aux conditions médicales, psychologiques et éthiques de ces greffes qui obéissent aux définitions et impératifs s'appliquant au prélèvement et à la greffe d'organes. Elle assure le suivi des dossiers d'autorisation en collaboration avec les professionnels et l'ANSM. Elle informe et mobilise les coordinations hospitalières de prélèvement impliquées dans ces prélèvements. Elle élabore avec les équipes de greffe les fiches opérationnelles d'information et de prélèvement qui leur sont destinées et définit les règles de répartition de ces greffons.

Trois protocoles concernant la greffe d'avant-bras et la greffe de face sont en cours, dans des centres, à Amiens, Lyon et Paris. Depuis la première greffe en 1998 et jusqu'en 2013, 7 greffes des deux avant-bras ont été réalisées (85 dans le monde). Les greffes de face ont débuté en France en 2005 et 10 avaient été réalisées à fin 2013 (28 dans le monde).

Le prélèvement et la greffe de tissus



L'Agence de la biomédecine accompagne les professionnels impliqués dans le prélèvement des tissus au travers des coordinations hospitalières et les professionnels impliqués dans la greffe au travers des banques de tissus. Elle les associe aux groupes de travail, participe aux comités médicotecniques des banques et aux réunions de réseau des coordinations et met en place des formations spécifiques dans le domaine.

L'Agence s'attache à apporter sa compétence nationale en matière de prélèvement et greffe de tissus aux frontières du domaine des tissus avec les secteurs voisins : organes, médicaments, médicaments de thérapie innovante et dispositifs médicaux.

Elle se mobilise auprès des banques de tissus pour que le domaine des tissus ne devienne ni un monopole ni un lieu de concurrence. Elle a ainsi poursuivi en 2013 sa stratégie de fédérer les opérateurs en signant une convention de partenariat avec l'EFS en octobre et en soutenant l'organisation des professionnels hospitaliers en Fédération des établissements hospitaliers de tissus (FEHT). Plus largement, elle a soutenu la Fédération des unités hospitalières de thérapie cellulaire et tissulaire menacées d'être écartées du domaine des médicaments de thérapie innovante en vertu du principe qu'un établissement hospitalier ne pourrait être établissement pharmaceutique. En interne, elle a initié un groupe de réflexion et de diffusion de l'information concernant les tissus afin de partager et d'harmoniser les pratiques en région des différents services de régulation et d'appui de l'Agence.

L'Agence veille au respect des dispositions de la loi sur la cession et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (article 16 du code civil, article L. 1211-1 du CSP). Elle intervient notamment auprès du Comité économique des produits de santé (CEPS) pour la fixation des tarifs des greffons tissulaires : elle figure en tant qu'expert et signataire de l'accord-cadre entre le CEPS et les organisations professionnelles concernées par les produits et prestations inscrits mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dont les greffons tissulaires.

L'enjeu du développement du prélèvement et de la greffe de tissus humains en France dépend de deux agences sanitaires : l'ANSM d'une part, qui est l'autorité compétente et autorise à ce titre les établissements de tissus (banques) à préparer, conserver, distribuer, importer et exporter les tissus d'origine humaine à des fins de greffe, en routine et en recherche biomédicale ; l'Agence de la biomédecine d'autre part, qui assure la promotion du don et évalue les données d'activité et les besoins dans le domaine afin d'élaborer une stratégie pour améliorer l'accès à la greffe de tissus.

Les deux agences se sont rapprochées afin d'améliorer la cohérence des décisions en matière de tissus tout en maintenant l'indépendance entre les activités de prélèvement, les activités de préparation, conservation et délivrance et les activités de greffe. La convention de partenariat qu'elles ont signé le 28 janvier 2013 fixe les modalités de leur collaboration, notamment pour accroître la surveillance sur les tissus : les échanges d'informations et d'avis entre elles sont facilités.

L'Agence collabore avec les institutions impliquées dans la lutte contre les activités frauduleuses en matière de trafic de tissus, participant en 2013 à l'organisation d'un séminaire de formation de gendarmes, policiers et douaniers. Elle a poursuivi sa position de fermeté dans ses avis sur les autorisations d'importation et d'exportation de tissus dans l'optique de garantir une filière de prélèvement saine et de maintenir l'activité dégagée de tout soupçon. Elle se prépare dans cet esprit aux décrets d'application de la loi Warsmann qui permettront des échanges de tissus plus libres au sein de l'Union européenne.

L'Agence participe désormais spécifiquement aux travaux des instances européennes concernant les tissus. En 2013, les travaux ont porté plus particulièrement sur la mise au point d'un système de codage commun des tissus et des cellules.

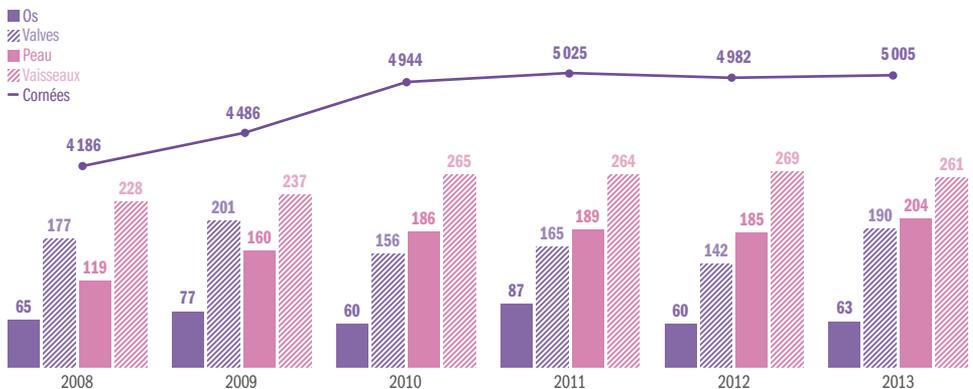
En 2013, l'Agence a décidé de renforcer l'application Cristal tissus pour améliorer la lisibilité de l'activité à partir de donneurs décédés. La réalisation de cette évolution devrait débuter en 2014. Elle s'est également rapprochée des sociétés savantes de greffe de tissus pour recueillir des informations sur l'utilisation des tissus prélevés sur donneurs vivants lors d'interventions chirurgicales. Les résultats de cette sollicitation seront connus en 2014.

Afin de répondre à la situation de pénurie des os massifs et des vaisseaux artériels, l'Agence de la biomédecine a défini, en lien avec le ministère de la Santé, de nouvelles règles d'allocation des moyens sur

les missions d'appui au prélèvement. Ces règles sont fondées sur l'expérience de deux banques hospitalières publiques qui ont développé cette activité en intégrant à leurs propres effectifs des personnels dont la fonction est d'accompagner et de seconder les équipes chirurgicales même distantes, lors d'un prélèvement de ces tissus. Les modalités de financement ont ciblé dès 2013 les 12 banques hospitalières de tissus autorisées. Elles tiennent compte de l'activité effective de mise en banque des os massifs et des vaisseaux artériels, dans la logique de la tarification à l'activité.

L'activité dans ce vaste secteur des tissus présente en 2013 une dynamique variée : entre points faibles, en particulier le recours à l'étranger pour l'approvisionnement de tissus de l'appareil locomoteur qui a rendu la filière nationale totalement dépendante; et points forts, notamment la réactivité du réseau formé par les coordinations hospitalières et les banques de tissus qui a su adapter les taux de prélèvement de cornées à l'augmentation constante du nombre de nouveaux inscrits en attente de greffe de cornées.

ÉVOLUTION DU PRÉLÈVEMENT DE TISSUS, EN NOMBRE DE DONNEURS



La sécurité et la qualité du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus

BIOVIGILANCE

En 2013, l'Agence de la biomédecine a recueilli **255 déclarations d'effets et incidents indésirables** relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes correspondant à 256 signalements, dont 139 effets et 35 incidents indésirables graves. La proportion d'événements indésirables graves est passée de 67 % en 2012 à 70 % en 2013. S'appuyant sur ses services régionaux de régulation et d'appui, l'Agence de la biomédecine poursuit, particulièrement auprès des correspondants locaux de biovigilance des hôpitaux, une politique active d'incitation à déclarer les événements indésirables graves. C'est pourquoi le nombre de déclarations de ces événements augmente régulièrement.

Le rapport annuel de biovigilance relative aux organes, établi par l'Agence et transmis à l'ANSM, est disponible en ligne sur www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels < Organes < Biovigilance.

Un outil dématérialisé de gestion et de suivi des incidents et des effets indésirables est en cours de développement (Cristal green). Il permettra d'optimiser la gestion et l'exploitation des signalements d'événements indésirables, de mieux partager l'information et finalement de mieux cibler et prioriser les actions conduites par l'Agence en matière de gestion des risques.

ALERTES SANITAIRES

Des alertes sanitaires liées à des épidémies internationales pouvant impacter les domaines du prélèvement d'organes, de tissus et de cellules ont été lancées en 2013 dans le cadre des activités de la cellule d'aide à la décision concernant les produits dérivés du corps humain pilotée par l'ANSM, notamment :

- des alertes itératives liées à l'extension du risque épidémique de fièvre à virus West-Nile affectant plusieurs pays européens ;
- une alerte concernant des cas de dengue à Madère ;
- une alerte récurrente concernant des cas groupés de paludisme autochtone à *Plasmodium vivax* en Grèce.

L'Agence de la biomédecine a diffusé aux équipes concernées ces alertes et les mesures de gestion mises en place.

GESTION DES RISQUES ET AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ

L'Agence poursuit sa politique de certification volontaire des **coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus**. Dans ce contexte, elle a mis en place un module de formation des auditeurs qui réalisent les audits externes des coordinations hospitalières.

La stratégie de promotion de la qualité développée par l'Agence s'appliquant à l'organisation des coordinations hospitalières de prélèvement et à la sécurité de la prise en charge des donneurs est explicitée dans un

document pédagogique de référence : la complémentarité du programme *Cristal action* et de la *certification des coordinations de prélèvement* représente un des axes clés de

développement du prélèvement d'organes et de l'accès à la greffe tout en répondant aux exigences européennes de qualité et de sécurité des organes et des tissus à transplanter.

EN SAVOIR +

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

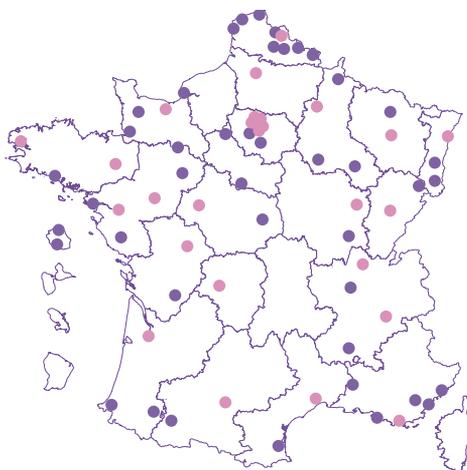
Depuis le début des travaux de la commission de certification des coordinations hospitalières en 2007, 68 coordinations hospitalières sont entrées dans la démarche de certification, dont 9 pour la deuxième fois, ce qui représente 32 % des établissements autorisés au prélèvement.

En 2013, 12 coordinations hospitalières de prélèvement se sont engagées dans la démarche de certification. La commission de certification a examiné les demandes de 16 coordinations.

L'Agence a par ailleurs formé et missionné des auditeurs professionnels (personnels de ses services de régulation et d'appui et des coordinations hospitalières de prélèvement) pour conduire les audits externes réalisés dans le cadre de la certification des coordinations hospitalières.

En 2014, 16 coordinations préparent leur autoévaluation dans l'objectif d'une demande de certification.

COORDINATIONS HOSPITALIÈRES ENTRÉES DANS LA DÉMARCHE DE CERTIFICATION DE 2005 À 2013



- Coordinations CHU auditées
- Coordinations non CHU auditées

En ce qui concerne l'autoévaluation des **équipes de greffe**, depuis la diffusion en 2012 du manuel développé par l'Agence auprès des directeurs de CHU, des ARS, des sociétés savantes, plusieurs établissements ont projeté d'intégrer prochainement cette démarche à leur stratégie d'établissement, dans le programme d'amélioration continue de la qualité. Le référentiel d'autoévaluation permet aux équipes de greffe d'analyser leur organisation, d'identifier leurs faiblesses et de mettre en place les actions d'amélioration qui s'imposent pour mieux assurer la sécurité des patients tout en améliorant leur efficacité.

Appui aux territoires d'outre-mer

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

En Nouvelle-Calédonie, depuis la signature de la convention cadre de coopération entre le gouvernement et l'Agence de la biomédecine en décembre 2011, les médecins néocalédoniens ont débuté les inscriptions en liste d'attente et mis en place les procédures de prélèvement. Un premier prélèvement sur donneur décédé a été réalisé à Nouméa en avril 2013, permettant à 2 malades d'être greffés d'un rein, les greffes étant réalisées à Sydney, en Australie.

L'appui apporté aux équipes néocalédoniennes passe par un soutien téléphonique lors de la prise en charge de donneurs potentiels, par le suivi des dossiers, en particulier lors du premier prélèvement de reins, par l'accueil en France pour la formation des coordinateurs hospitaliers de prélèvement (FCHP) ainsi que des stages en coordination de deux infirmières participant aux astreintes de coordination à Nouméa.

En Polynésie française, les avancées législatives et organisationnelles ont abouti au démarrage effectif de l'activité de greffe en 2013 : une première greffe de rein à partir de donneur vivant a été effectuée à

Papeete à la fin de l'année. En effet, l'Assemblée de la Polynésie française a adopté en juillet 2013 une délibération déterminant les règles relatives au don d'éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques. L'Agence de la biomédecine a ensuite pu proposer au Haut-Commissaire de la République en Polynésie française la nomination des membres du comité d'experts chargé d'autoriser les prélèvements d'organes sur personnes vivantes. La convention cadre de coopération entre le gouvernement de la Polynésie française et l'Agence de la biomédecine a été signée le 29 août. Enfin, l'Agence a rendu en octobre son avis sur les demandes d'autorisation de prélèvement d'organes déposées par le centre hospitalier de Polynésie française.

Sur le plan médicotechnique, l'Agence de la biomédecine a apporté en 2013 son soutien à la rédaction des procédures opérationnelles de coordination et répondu à de nombreuses questions techniques sur le processus de prélèvement. Elle a formé les équipes aux outils et bases de données informatiques Cristal. Enfin, un infirmier a suivi la formation à la coordination hospitalière de prélèvement et bénéficié d'un stage en coordination.

Depuis le démarrage de l'activité, la plateforme nationale de répartition des greffons de l'Agence de la biomédecine reste disponible en soutien et intervient si nécessaire.

Améliorer l'accès à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

L'Agence de la biomédecine a pour mission d'élaborer la stratégie de développement du don et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

L'Agence gère le registre France Greffe de Moelle, registre national des donneurs de moelle osseuse et des unités de sang placentaire ainsi que des patients inscrits pour une recherche de donneurs et d'unités compatibles à la suite d'une indication de greffe de CSH non apparentée. Elle assure

cette recherche dans les registres français et étrangers pour les patients nationaux et dans le registre français pour les patients des autres pays. Elle coordonne l'organisation du prélèvement des donneurs 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 pilote, en collaboration étroite avec l'EFS, le réseau français de sang placentaire (RFSP) qui regroupe l'ensemble des banques françaises de sang placentaire et des maternités partenaires de ces banques où sont effectués les prélèvements ainsi que, le réseau national des centres donneurs (RNCD) qui l'assiste dans sa mission de gestion du fichier national des donneurs volontaires de moelle osseuse. L'Agence et l'EFS ont signé le 21 octobre 2013 une convention visant à renforcer la collaboration avec cet établissement opérateur.

L'Agence est également chargée d'assurer le suivi, l'encadrement et l'évaluation des activités ainsi que des pratiques médicales en matière de CSH et de participer à la promotion de la recherche sur ces activités.

Le nouveau Plan greffe fixe à l'Agence de la biomédecine l'objectif d'augmenter le nombre et la qualité des prélèvements et des greffes de cellules souches hématopoïétiques (objectif n° 2 du plan). Cet objectif se décline en trois axes d'action.

- Développer quantitativement et qualitativement le registre France Greffe de Moelle. Il s'agit de poursuivre la fidélisation des donneurs inscrits, d'améliorer la qualité du typage HLA des donneurs, d'enrichir le registre en nouveaux phénotypes HLA et de poursuivre la promotion du don.
- Élaborer une démarche qualité construite et adaptée. Cela passe par la mise en œuvre de formations en matière de prélèvement et de greffe de CSH, par le développement des accréditations des centres d'allogreffes de CSH et des banques de sang placentaire et par le maintien de l'accréditation internationale du registre français.
- Augmenter le nombre, la diversité génétique HLA et la richesse cellulaire des unités de sang placentaire stockées dans les banques du réseau français de sang placentaire.

La stratégie d'augmentation du nombre de donneurs et de greffons nationaux non apparentés pour améliorer l'accès à la greffe de CSH permet aussi de diminuer la dépendance de la France vis-à-vis des registres de donneurs et des banques de greffons internationaux tout en maintenant la position internationale du registre France Greffe de Moelle.

LE DON DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

EN CHIFFRES

Au 31 décembre 2013 :

221 460 donneurs volontaires étaient inscrits sur le registre national France Greffe de Moelle

dont **20 352** inscrits en 2013 (augmentation nette de **14 948**

donneurs, compte tenu des donneurs retirés du fichier actif pour atteinte de la limite d'âge ou raisons médicales).

31 230 unités de sang placentaire du réseau français de sang placentaire étaient inscrites sur le registre

dont **7 988** stockées en 2013 (augmentation nette de **7 691** unités, compte tenu des cessions et des annulations de l'année).

Dans le monde :

22,9 millions de donneurs volontaires étaient inscrits sur l'ensemble des registres internationaux.

606 554 unités de sang placentaire étaient stockées dans l'ensemble des banques internationales pour un usage allogénique.

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

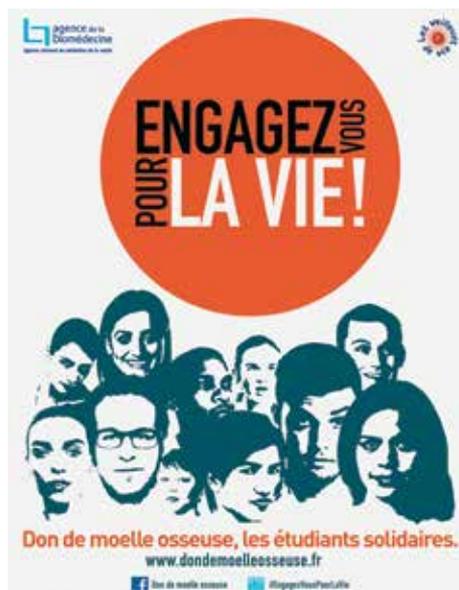
La probabilité de trouver un donneur compatible est extrêmement faible chez deux individus pris au hasard (une chance sur un million en moyenne) car elle varie selon les caractéristiques génétiques de chacun. Compte tenu de la diversité génétique de la population française, développer le registre français des volontaires au don de moelle osseuse donne aux patients une chance plus grande de bénéficier d'un donneur. **L'objectif quantitatif d'un registre constitué en 2015 de 240 000 donneurs (+ 10 000 par an)** s'accompagne donc d'un objectif qualitatif, la priorité étant aussi de rajeunir et rééquilibrer le fichier national, constitué majoritairement de femmes et dans lequel certaines populations, notamment issues de l'immigration, sont sous-représentées.

Atteindre cet objectif implique fortement les centres donneurs et, pour une meilleure coordination entre eux, l'Agence a créé **le réseau national des centres donneurs (RNCD)**. Articulés autour des laboratoires HLA référents du registre France Greffe de Moelle de l'Agence de la biomédecine, les centres donneurs organisent au sein de toutes les entités opérationnelles de l'EFS ou des CHU l'inscription des donneurs volontaires au don de moelle osseuse, veillent à la qualité des entretiens médicaux et des examens biologiques et médicaux effectués tout au long de leur maintien sur le fichier national et coordonnent l'organisation des prélèvements de CSH. Ils travaillent en coopération étroite avec le registre France Greffe de Moelle, qui met à leur disposition le logiciel Syrenad d'inscription et de gestion en temps réel des donneurs.

Pour développer le don et recruter plus de donneurs, de nouvelles approches de l'inscription des donneurs sont envisagées. La nouvelle convention avec l'EFS prévoit sur ce thème une réflexion exploratoire commune.

Le typage HLA prospectif et rétrospectif des donneurs est effectué depuis 2008 selon une stratégie prédéfinie qui permet d'identifier rapidement des donneurs nationaux parfaitement compatibles pour des patients dont la pathologie hématologique évolue vite.

L'Agence s'attache aussi à **fidéliser et fédérer les donneurs inscrits**, en leur envoyant régulièrement des bulletins électroniques (e-newsletter), des SMS et un bulletin national d'information et de liaison. Elle a poursuivi en 2013 le travail permanent de fiabilisation des adresses des donneurs, indispensable pour éviter de les « perdre de vue » et de les retirer du registre. Elle s'est notamment dotée d'outils permettant de s'assurer de la pertinence de ces adresses. Pour aller plus loin dans ce sens, l'Agence développe progressivement un espace dédié à la communauté des donneurs inscrits sur son site www.dondemoelleosseuse.fr, où ils peuvent se tenir informés et mettre à jour eux-mêmes leurs coordonnées.



Informé et sensibilisé le grand public au don de moelle osseuse est un maillon essentiel du développement du registre des donneurs volontaires. La *Semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle osseuse* que

l'Agence organise chaque année y participe.

La campagne 2013, « Engagez-vous pour la vie » (à retrouver sur www.dondemoelleosseuse.fr), s'adressait plus particulièrement aux étudiants des facultés de médecine et de pharmacie, une communauté déjà sensible aux sujets de santé. La participation active des facultés et de leurs étudiants a fortement contribué à la mobilisation nationale. Ainsi, 27 facultés ont accueilli pendant trois jours un espace d'information où des équipes de volontaires composées de personnels de l'EFS, de professionnels de santé, de représentants d'associations et de personnes ayant une expérience du don ont répondu aux questions des étudiants et les ont accompagnés dans leur démarche de préinscription sur le registre. En amont, les facultés et les associations étudiantes ont largement utilisé les outils fournis par l'Agence pour annoncer l'événement et relayer les informations tandis que la communauté des Veilleurs de Vie (la communauté des donneurs de moelle osseuse initiée par l'Agence en 2011) activait son réseau sur Facebook et Twitter pour apporter de nombreux témoignages. Cette 8^e édition de la semaine de mobilisation a fait l'objet de plus de 380 retombées en télévision, radio, presse écrite ou sur internet. Les médias ont donné la parole à plus de 80 donneurs, personnes greffées ou médecins greffeurs, pour raconter leur expérience et inciter les Français à s'engager pour le don. Sept reportages en direct dans les facultés ont été tournés et une émission spéciale dédiée au don est passée simultanément sur Beur FM et Africa n° 1.

L'Agence a relancé la dynamique des préinscriptions sur le registre le 28 septembre en communiquant lors d'une journée de mobilisation commune à trois pays européens, la France, l'Italie et l'Espagne dans le cadre de l'alliance pour la transplantation SAT (décrite page 151, dans le chapitre sur l'action internationale de l'Agence de la biomédecine).

Grâce à toutes ces actions et à cette mobilisation, ce sont **plus de 20000 nouveaux donneurs** qui se sont inscrits sur le registre national en 2013.

Le fonctionnement du registre

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



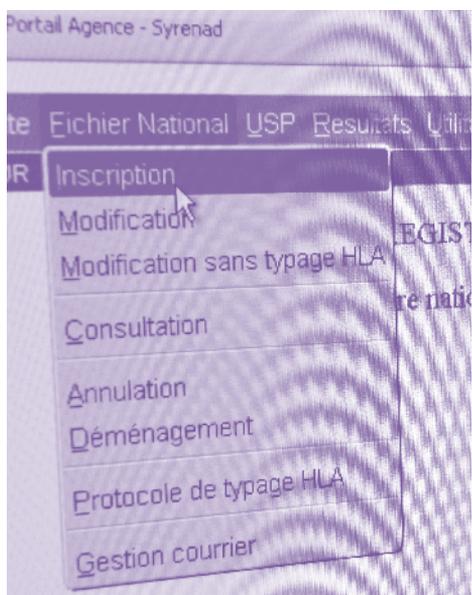
La base de données du registre FGM, gérée par l'application informatique spécifique Syrenad, est composée de 4 fichiers :

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

Le médecin greffeur adresse les caractéristiques médicales et biologiques de son patient au registre FGM qui les saisit dans la base de données. Les recherches de donneurs ou d'unités de sang placentaire

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

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



Les échanges internationaux

Grâce aux interconnexions et aux échanges développés par le registre français avec l'ensemble des registres internationaux et des banques de sang placentaire (respectivement 65 et 44 répertoriés à ce jour), les recherches sont automatisées et les donneurs ou greffons potentiellement compatibles localisés en moins de 24 heures. Ces connexions performantes permettent aujourd'hui d'accéder à 90 % des donneurs inscrits dans le monde.

Chaque année, de nouveaux registres se connectent à ce réseau international appelé **EMDIS (European Marrow Donor Information System)**, accroissant ainsi la rapidité d'accès aux donneurs ou greffons du monde entier.

Chaque registre national organise, là encore, pour le compte des médecins greffeurs nationaux, la coordination et l'organisation des prélèvements des donneurs et la cession des unités de sang placentaire quand les donneurs ou les unités ont été trouvés dans d'autres pays. L'Agence de la biomédecine accueille régulièrement les réunions d'EMDIS. Afin de partager leur expertise, fédérer leurs moyens, édicter des recommandations internationales en matière de don non apparenté et faciliter les échanges internationaux de greffons, les registres de donneurs de CSH non apparentés se sont associés au sein d'une organisation internationale, la WMDA (World Marrow Donor Association), créée en 1993. Des groupes de travail réfléchissent aux aspects éthiques, réglementaires, organisationnels et à la qualité du don non apparenté. Une **accréditation internationale** certifie la qualité de l'ensemble des prestations fournies par les registres. L'accréditation du registre français, à laquelle sont associés les centres donneurs qui travaillent avec lui, obtenue dès 2004, a été renouvelée en novembre 2009.

Le registre français a initié en 2009 le projet EMDISCord, avec 5 autres registres (Espagne, Italie, Pays-Bas, Allemagne, États-Unis). C'est un **projet international de mutualisation des données relatives aux unités de sang placentaire** pour permettre aux médecins greffeurs d'identifier rapidement les meilleures unités où qu'elles se trouvent dans le monde. Les registres italien et français ont démontré en 2012 que cette mutualisation et les échanges de données en temps réel sont possibles. Avec l'arrivée en 2013 des registres américain, espagnol et finlandais, ce sont désormais au total 325 455 unités de sang placentaire qui sont accessibles sur EMDISCord, soit d'ores et déjà la moitié des unités stockées au niveau mondial.

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*, qui s'effectue sous anesthésie générale. Les cellules nécessaires à la confection du greffon sont prélevées directement dans les os du bassin (crêtes iliaques postérieures) ;
- le *prélèvement des cellules souches périphériques*, qui s'effectue à partir du sang du donneur. Un médicament, stimulant la production des cellules de la moelle osseuse, est injecté au donneur dans les jours qui précèdent le recueil. Il permet la sortie des cellules souches de la moelle osseuse vers le sang. Un séparateur de cellules trie les

éléments du sang, recueille les cellules souches de la moelle osseuse dans une poche qui constitue le greffon. Les autres éléments du sang sont quant à eux restitués en totalité au donneur.

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

Le réseau français de sang placentaire (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.

Avec l'appui financier en provenance du Plan cancer 2009-2013, l'Agence de la biomédecine a pu soutenir un important **plan de développement des banques**, obtenant une réelle montée en charge de l'activité des banques, qu'elles soient anciennes ou nouvellement créées. Le réseau comptait **11 banques** actives en 2013 et le nombre de maternités associées aux banques s'est élevé autour de 75.



Cette montée en charge a permis d'atteindre dès novembre 2013 l'objectif de couvrir 50 % des besoins nationaux en portant le nombre d'unités de sang placentaire (USP) disponibles dans le registre français à plus de 30 000 et en augmentant la diversité génétique des unités.

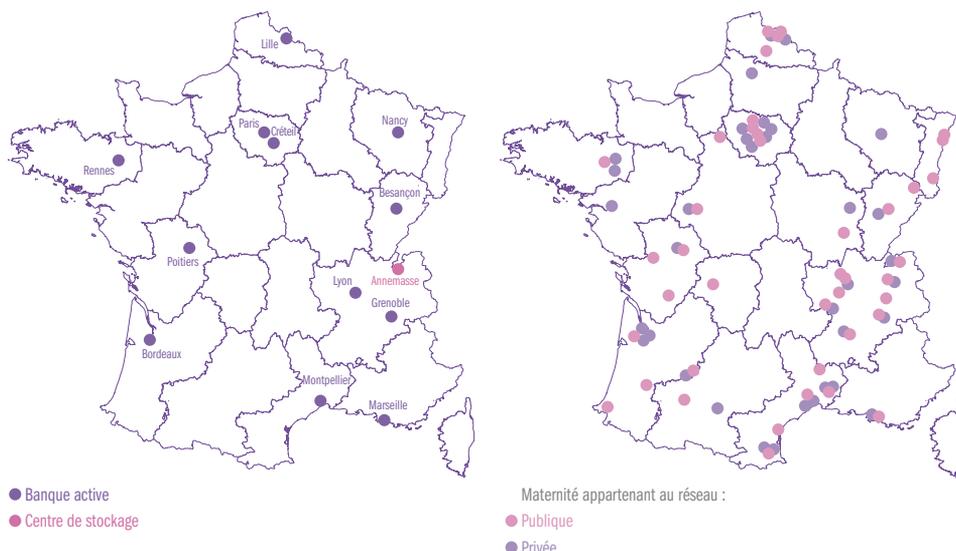
Les **7 988 unités de sang placentaire stockées en 2013 portent à 31 230 le nombre d'unités inscrites au 31 décembre. En 2013, 52 % des patients nationaux** ont reçu un greffon constitué par une ou deux USP nationales et 84 USP ont été cédées pour le compte des patients d'autres pays.

L'Agence accompagne depuis 2009 le développement du réseau par des **actions d'information et de communication sur le don et la greffe de sang placentaire**. Elle aide les sages-femmes et les gynécologues-obstétriciens dans les maternités partenaires du réseau à répondre aux questions des femmes enceintes en mettant à leur disposition un document d'information sur le don de sang placentaire. Elle a mis en place une réunion d'information et d'échanges pour les sages-femmes de ces maternités, dont la 3^e édition s'est tenue le 4 février 2014. De plus, le site

internet www.dondesangdecordon.fr répond aux interrogations des parents et futurs parents sur ce don. Il leur fournit l'ensemble des informations clés pour comprendre les enjeux liés à ce don, qui permet d'offrir une chance supplémentaire de guérison à des malades atteints de pathologies graves du sang.

L'Agence exerce également une vigilance particulière dans les médias. Elle s'assure que l'intérêt thérapeutique de la greffe allogénique est bien relayé. *A contrario*, elle veille à ce que la conservation autologue, proposée par des sociétés étrangères mais prohibée en France, ne soit pas présentée comme un procédé valide.

LOCALISATION DES BANQUES ET DES MATERNITÉS DU RFSP AU 31 DÉCEMBRE 2013





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 maladies héréditaires du sang comme certaines aplasies ou les hémoglobinopathies. Les CSH greffées proviennent de la moelle osseuse, du sang périphérique et du sang placentaire.

Lorsqu'une greffe allogénique de CSH est envisagée, la compatibilité génétique (caractérisée par le système HLA) entre le receveur et le greffon est une préoccupation majeure dans la recherche d'un donneur. La recherche est effectuée en premier lieu dans la fratrie du patient, au sein de laquelle la probabilité d'identifier un donneur HLA compatible est d'environ 25 %. En l'absence de donneur familial, l'équipe de greffe fait appel au registre France Greffe de Moelle de l'Agence de la biomédecine pour rechercher soit un donneur non apparenté dont le système HLA doit être le plus proche possible de celui du receveur, soit un greffon de sang placentaire non apparenté pour lequel la compatibilité HLA est moins stricte, mais où la richesse en CSH est primordiale.

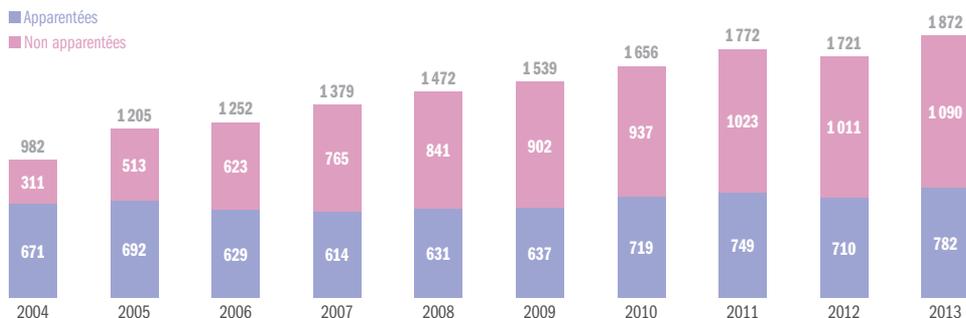
En collaboration avec le groupe de travail de professionnels qu'elle anime (« Stratégie et développement des greffes de CSH/ Immunogénétique ») et la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), l'Agence élabore **une politique d'aide à la greffe de CSH** la plus efficace possible. À cette fin, le groupe de travail analyse la place respective des greffes de CSH d'origine médullaire et placentaire, leur évolution probable et leurs résultats. C'est la réflexion stratégique de ce groupe de travail qui a conduit l'Agence à développer le réseau français de sang placentaire (RFSP) et notamment à fixer l'objectif de 30 000 unités de sang placentaire (USP) en stock à fin 2013 dans le but de couvrir le plus rapidement possible 50 % des besoins des patients français. Cet objectif a été atteint comme prévu fin décembre 2013.

L'année 2012 ayant été marquée pour les établissements par une évolution majeure du **financement des activités** de prélèvement et greffe d'organes, de tissus et de CSH, il a été décidé de ne rien modifier en 2013. En particulier, le financement des missions d'études cliniques *via* le forfait annuel de greffe (FAG) a contribué à rétablir la finalité respective des différents forfaits. La plaquette de présentation des modalités de financement que l'Agence édite chaque année à l'intention des établissements de santé est disponible sur www.agence-biomedecine.fr (site des professionnels, puis dans la thématique choisie, Tarification à l'activité).

Par ailleurs, **les résultats des allogreffes par équipe** sont évalués à l'Agence, en collaboration avec les professionnels de la greffe,

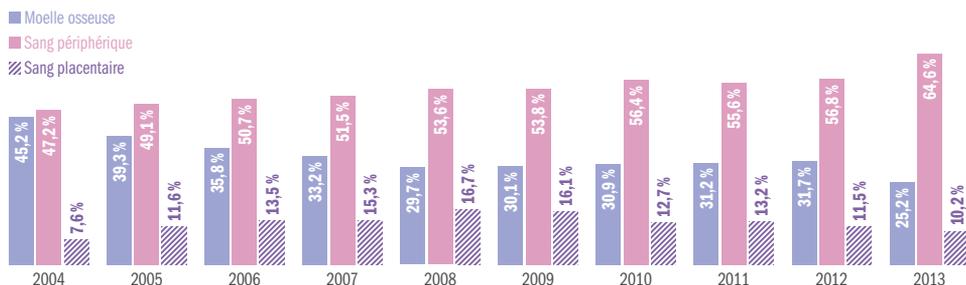
afin d'aider les équipes à améliorer leurs pratiques et offrir aux patients une qualité de soins toujours plus grande.

ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ALLOGREFFES DE CSH SELON LE TYPE DE DONNEUR



En 2013, 37 centres ont eu une activité d'allogreffe de CSH.

ÉVOLUTION DE LA RÉPARTITION DES SOURCES DE GREFFONS DE CSH ALLOGÉNÉTIQUES



Les 191 greffes de sang placentaire réalisées en 2013 représentent 10,2 % de l'activité globale de greffe allogénique. Si l'on considère les greffes allogéniques non apparentées, le sang placentaire représente 17,2 %. Les indications et la place de ces greffes dans le parcours thérapeutique d'un patient ayant besoin d'une greffe allogénique se précisent et s'affinent au fil des études prospectives menées en France et dans le monde : greffe

simple *versus* double greffe, conditionnement¹ myéloablatif ou conditionnement d'intensité réduite, type de pathologie. Plusieurs études d'une importance majeure sont en cours en France, sous l'égide de la SFGM-TC.

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

- les trois sources de CSH sont complémentaires : aucune n'est abandonnée ;

1. Le conditionnement est la préparation de l'organisme du malade à accepter le greffon. Le conditionnement myéloablatif consiste à détruire la moelle par chimiothérapie ou par combinaison de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Moins toxique, le conditionnement d'intensité réduite est non-myéloablatif.

- la place des CSH issues du sang périphérique est prépondérante (elle évolue parallèlement aux greffes avec conditionnement d'intensité réduite), mais la greffe de sang placentaire et la greffe de moelle osseuse, toujours indiquées dans certaines situations (aplasie, greffes pédiatriques), conservent une place importante ;
- les patients âgés de plus de 55 ans, qui représentent maintenant le tiers des patients greffés en France, ont le plus bénéficié de l'élargissement des indications de greffe grâce à l'utilisation des conditionnements d'intensité réduite ;
- plus récemment, il y a eu le développement de greffes intrafamiliales partiellement compatibles grâce à l'utilisation d'un immunosuppresseur puissant après la greffe ou bien en « triant » les cellules du greffon pour ne conserver que les CSH et éliminer les lymphocytes matures à l'origine des réactions immunologiques immédiatement après la greffe. Ces greffes sont destinées aux patients avec une indication formelle d'allogreffe mais qui n'ont pas de donneur familial ou non apparenté parfaitement compatible. Ces techniques, encore en cours d'évaluation, offrent aux patients

avec tout type de pathologie, y compris à un âge avancé, la possibilité de recevoir une greffe allogénique.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, support de la chimiothérapie intensive

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

ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ D'AUTGREFFE DE CSH

	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre d'autogreffes	2 675	3 047	3 003	2 766	3 044
Nombre de patients	2 528	2 890	2 837	2 630	2 911
Proportion d'hémopathies (%)	90,2	90,5	89,2	91,2	90,8
Proportion de tumeurs solides (%)	9,5	9,3	10,6	8,6	8,9
Proportion de maladies auto-immunes (%)	0,3	0,2	0,02	0,2	0,3

Parmi les 77 centres ayant une activité d'autogreffe répertoriés en 2013, 44 ont réalisé uniquement des autogreffes.

LE REGISTRE EUROCORD

L'Agence de la biomédecine a repris depuis le 1^{er} juillet 2010 la gestion du registre Eurocord, dont les missions entrent pleinement dans sa mission d'évaluation :

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

Cette activité est financée grâce à la facturation des données cliniques de suivi des patients greffés aux principales banques de sang placentaire internationales. Les banques sont 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*). Les premières conventions entre l'Agence et les banques de sang placentaire et registres ont été signées en 2011.

Outre le registre France Greffe de Moelle et les 11 banques du réseau français de sang placentaire, le registre Eurocord collabore avec plus de 580 centres de greffes dans 52 pays et 40 banques étrangères publiques de sang placentaire, principalement européennes. En 2013, 2 nouvelles banques ont signé des conventions de collaboration avec le registre Eurocord. À la fin 2013, les données concernant plus de 13800 unités de sang placentaire, dont 58 % européennes, et plus de 10900 greffes de sang placentaire, dont 93 % non apparentées, étaient enregistrées dans le registre Eurocord. Les greffes pédiatriques représentent 53 % des greffes, les greffes réalisées avec une unité de sang placentaire 62 % et les greffes réalisées avec deux unités 24 %.

Le développement informatique de restructuration, évolution et migration de la base de données du registre vers des technologies plus adaptées, engagé en 2011, a abouti en 2013 avec la mise en production de la nouvelle application qui gère la base de données.

La collaboration du registre Eurocord avec le registre européen de greffes de cellules souches hématopoïétiques, l'EBMT (*European group for Blood and Marrow Transplantation*) et sa base de données via l'application Promise, est régie par convention depuis 2012. Un projet de collaboration avec le registre américain de greffes de cellules souches hématopoïétiques, le CIBMTR (*The Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) est à l'étude, visant la récupération via un système informatique spécifique, de données de suivi des greffes réalisées chez des patients américains avec des unités de sang placentaire européennes provenant des banques collaborant avec le registre Eurocord.



Les avis sur autorisations

AVIS SUR AUTORISATIONS DÉLIVRÉS EN 2013 DANS LE DOMAINE DE LA GREFFE		
	DESTINATAIRE DE L'AVIS	NOMBRE
Établissements pour le prélèvement d'organes et de tissus	ARS	34
Établissements pour le prélèvement de cellules	ARS	22
Établissements pour la greffe d'organes et l'allogreffe de CSH	ARS	10
Banques pour l'importation et l'exportation de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques	ANSM	11
Établissements pour l'importation et l'exportation d'organes, de tissus et de cellules à des fins scientifiques	ministère de la Recherche	86
Protocole de recherche biomédicale (prélèvement d'éléments du corps humain à des fins scientifiques)	ANSM	6
Banques de tissus pour la conservation	ANSM	3
Banques de tissus pour des « procédés »	ANSM	17
Établissements pour la thérapie cellulaire	ANSM	1
Établissements et laboratoires pour des procédés de thérapie cellulaire	ANSM	21
Établissements et laboratoires pour des « produits thérapeutiques annexes »	ANSM	3
Établissements pour la fabrication d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement	ANSM	15
Importation de cellules souches hématopoïétiques non apparentées en vue d'une greffe (cellules du sang périphérique, unités de sang placentaire, moelle osseuse, lymphocytes)	ANSM	1 031

Un vadémécum à l'intention des inspecteurs des ARS

Tous les acteurs opérationnels du système de santé en France, et notamment les agences régionales de santé (ARS) et les directions hospitalières, sont impliqués dans l'approche globale de la greffe qui fonde le nouveau plan pour la greffe lancé en 2012. Dans cette approche, la greffe s'inscrit dans une filière de soins, c'est une étape dans le parcours médical du patient.

Trente établissements hospitaliers sont autorisés par les ARS à réaliser des greffes d'organes et 170 à effectuer des prélèvements : les inspecteurs qui contrôlent cette activité dans le cadre des SIOS, de la prévention ou de signalements doivent appréhender non seulement le parcours de soins du patient mais également le circuit du greffon.

Afin de les y aider, l'Agence de la biomédecine a élaboré, en collaboration avec les professionnels, un vadémécum sur la greffe d'organes. Le groupe de travail a rassemblé des médecins et pharmaciens inspecteurs de santé publique et des professionnels, médecins et infirmières, préleveurs et greffeurs dans les hôpitaux.

Le vadémécum comprend 7 fiches pratiques et décrit l'ensemble du processus de greffe d'organes pour permettre d'en comprendre la complexité. Il cible les points importants en rappelant les règles essentielles de bonnes pratiques définies par l'Agence de la biomédecine.

Intitulé « Vadémécum – La greffe d'organes en 7 fiches pratiques », ce document est disponible sur www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels <Actualités.

Le registre REIN et la cohorte CKD-REIN

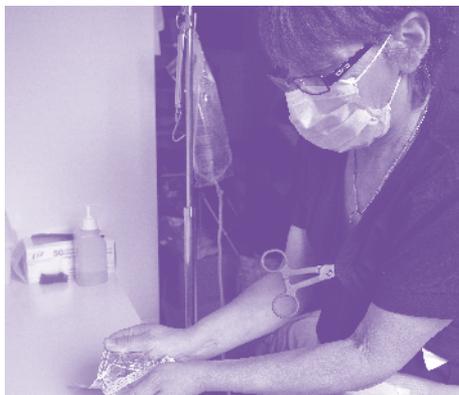
LE RÉSEAU ÉPIDÉMIOLOGIE ET INFORMATION EN NÉPHROLOGIE (REIN) ET SON REGISTRE

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

Le REIN a pour objectif de fournir une image fiable de la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale en France pour orienter les politiques sanitaires régionales ou nationales et faire évoluer au besoin les pratiques médicales, dans le but de garantir la qualité des soins à un nombre croissant de malades de plus en plus âgés. L'Agence de la biomédecine constitue le support institutionnel du réseau et assure sa coordination.

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

REIN est organisé selon trois niveaux géographiques. L'échelon local est constitué par les centres de dialyse et de greffe qui recueillent les informations. L'échelon régional, qui est animé par un néphrologue-coordonateur, comporte un groupe de pilotage régional et une



cellule d'appui épidémiologique. L'échelon national comporte une cellule de coordination nationale, un groupe de pilotage et un conseil scientifique.

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

Le registre du REIN assure :

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

La couverture nationale du réseau est achevée depuis 2011, y compris la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie française.

Le système d'information du REIN est composé de Diadem, outil de recueil de données pour la dialyse qui complète les données de Cristal sur la greffe rénale, d'un outil de contrôle de la qualité des données et d'un Infoservice qui permet d'éditer des rapports de synthèse comportant des tableaux de bords, des figures et des cartes. Il est complété par des fonctionnalités d'échanges automatisés de données avec les logiciels intégrés dans les générateurs de dialyse afin de recueillir sans double saisie un certain nombre de données sur les patients.

Pour favoriser la réalisation d'études sur la maladie rénale chronique à partir des données du registre, l'Agence de la biomédecine organise chaque année depuis 2008 un **appel à projets de recherche**, sous le contrôle du conseil scientifique du REIN. Son budget annuel est de 100 k€. En 2013, 5 projets ont été financés.

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

REIN est le partenaire de la HAS pour son programme d'évaluation médicoéconomique des stratégies de prise en charge des patients en IRCT en France. Cette étude aborde l'IRCT par trajectoire de soins, c'est-à-dire la succession des modalités de traitement et le temps passé dans chaque modalité, en les considérant comme complémentaires.



EN CHIFFRES

L'insuffisance rénale chronique terminale en 2012

En 2012, **10 048 nouveaux malades** résidant dans l'une des 26 régions métropolitaines ou outre-mer ont débuté un premier traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique. Leur âge médian était de 70,2 ans. 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 était de 154 par million d'habitants (pmh) et semble se stabiliser. Des différences significatives entre régions persistaient après prise en compte de la répartition par sexe et âge de la population générale (de 110 à 373 pmh). À l'initiation du traitement, plus d'un malade sur deux avait au moins une comorbidité cardiovasculaire et 42 % un diabète (diabète de type 2 dans 94 % des cas).

Au 31 décembre 2012, **40 983 malades** résidant dans ces 26 régions étaient **en dialyse** (âge médian 70,4 ans) et **32 508** étaient **porteurs d'un greffon rénal fonctionnel** (âge médian 56 ans). La prévalence brute a été estimée à 629 pmh

pour la dialyse et à 499 pour les malades porteurs d'un greffon rénal, soit une prévalence brute globale de 1 127 pmh, avec des différences entre régions persistant après standardisation (de 883 à 2 894 pmh).

Dans la cohorte des 73 488 malades ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2012, 83 % étaient en vie à un an et 51 % à 5 ans. La probabilité de survie diminue avec l'âge : elle était de 93 % à un an et 77 % à 5 ans chez les moins de 65 ans, contre respectivement 77 % et 34 % chez les plus de 85 ans.

Dans la cohorte des malades de moins de 60 ans ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2012, dans les 26 régions, la probabilité d'être au moins une fois inscrit sur la liste d'attente d'une greffe rénale était de 66 % à 36 mois.

En 2012, 3 044 malades ont été greffés d'un rein, dont 12 % à partir d'un donneur vivant.

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 la dialyse autonome.

LA COHORTE CKD-REIN

En plus de la gestion des registres des greffés et des dialysés, l'Agence de la biomédecine contribue de façon importante au recueil, au contrôle de la qualité des données et au système d'information de **la cohorte CKD-REIN** (*Chronic Kidney Disease - Réseau épidémiologie et information en néphrologie*), projet retenu dans le cadre du Grand emprunt national dédié aux investissements d'avenir. Coordinée par l'université Paris-Sud, cette cohorte a pour objectif principal de mieux comprendre les facteurs influençant l'évolution et l'efficacité des mesures de prévention de la maladie rénale chronique, avant le stade de la dialyse ou de la greffe rénale.

La cohorte CKD-REIN inclura 3 600 patients atteints d'une maladie rénale chronique. Ils seront suivis pendant au moins 5 ans pour mieux comprendre comment le mode de vie, l'environnement, la génétique et les pratiques médicales interagissent sur la progression de leur maladie. Les patients de 53 consultations néphrologiques représentatives des

modes d'exercice (privé, public) et réparties sur l'ensemble du territoire seront invités à participer à l'étude. Un grand nombre de données seront recueillies sur les patients, l'organisation des soins, les modalités de prise en charge et les coûts. Des échantillons biologiques seront conservés par la bio-banque de Picardie. Ils permettront de mener des recherches sur les tests biologiques, diagnostiques ou pronostiques de demain pour une médecine personnalisée. Ces données épidémiologiques et biologiques seront accessibles aux équipes de recherche après validation des projets par le conseil scientifique de CKD-REIN. Elles permettront d'identifier les pratiques médicales et les modes d'organisation les plus efficaces pour ralentir l'évolution de la maladie, améliorer la qualité de vie et réduire les coûts pour la collectivité.

Le système d'information de CKD-REIN, mis en production, a déjà permis de recenser près de 7 300 malades éligibles sur 30 sites investigateurs opérationnels, parmi plus de 19 000 patients. Plus de 400 malades ont déjà été inclus dans la cohorte. Le dispositif conventionnel avec les relais CKD-REIN a permis le recrutement des assistants de recherche clinique dans les régions impliquées.

L'appel d'offres « recherche »

La 19^e édition de l'appel d'offres de projets de recherche en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules a permis de subventionner 19 projets de recherche, soit un taux de sélection de 25 %, à hauteur de 10 000 à 30 000 € par projet. Comme chaque année depuis 2005, le budget annuel était fixé à 400 k€. Cent vingt-huit experts de toutes disciplines ont été sollicités pour évaluer les projets proposés.

Avec 77 projets reçus, le nombre de candidatures a sensiblement augmenté par rapport à l'année 2012 (72 projets reçus). Les projets de sciences humaines et sociales font l'objet d'une attention particulière de la part du comité de sélection : 9 dossiers ont été déposés, chiffre comparable à celui de l'année précédente (7), mais seuls deux projets ont pu être retenus. Le thème de l'immunologie

de la transplantation compte le plus de projets, ce qui atteste de la qualité des projets et des équipes.

Au total, depuis 1995, 384 projets de recherche ont été subventionnés sur 1 197 soumis, pour un montant total de 7,4 millions d'euros.

**LES THÈMES DE L'APPEL D'OFFRES « RECHERCHE ET GREFFE » EN 2013
ET LE NOMBRE DE PROJETS REÇUS ET FINANCÉS PAR THÈME**

THÈME	PROJETS ÉVALUÉS	PROJETS RETENUS
1. Sciences humaines, économiques et sociales, éthique	9	2
2. Amélioration du prélèvement et de la qualité des greffons, conservation	11	2
3. Modalité d'accès à la greffe et suivi des patients transplantés	14	3
4. Pharmacologie et greffe	5	0
5. Immunologie de la transplantation chez l'Homme	26	7
6. Ingénierie cellulaire et tissulaire comme alternative à l'allogreffe	12	5
Total	77	19

Les résumés de l'ensemble des projets financés sont disponibles sur le site de l'Agence (www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels < Recherche < Projets de recherche

financés par l'Agence), ainsi que les références de publications qui en découlent.

La lutte contre le trafic d'organes

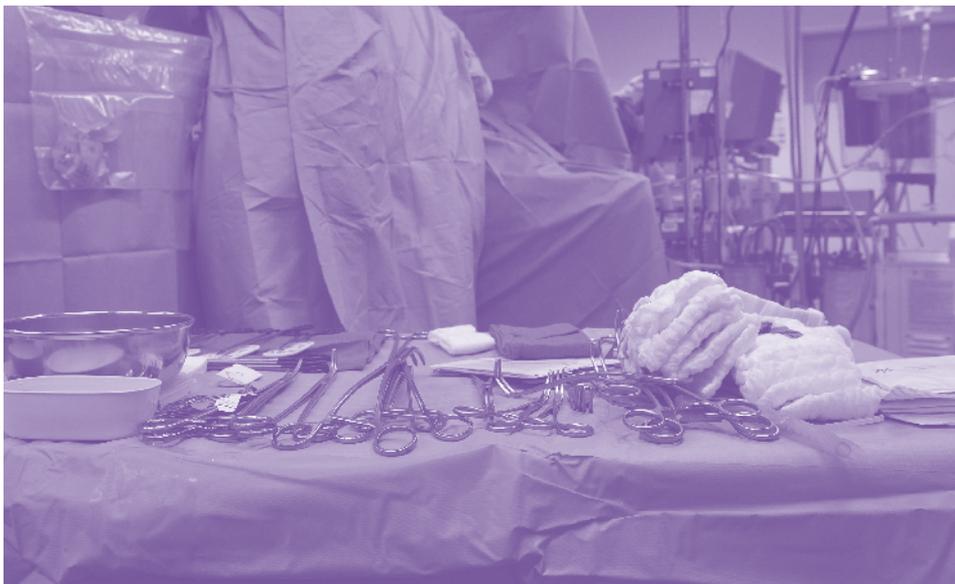
L'Agence de la biomédecine suit en continu l'information disponible sur l'évolution de la situation internationale en matière de commerce d'organes et de tourisme de la greffe.

Au plan national, l'Agence de la biomédecine mène chaque année une enquête quantitative auprès des équipes de greffe rénale et des centres de dialyse dans le but d'identifier d'éventuels cas de greffes pratiquées à l'étranger par des patients français à partir de donneurs vivants rémunérés. Toute personne greffée doit en effet être prise en charge par un centre français pour poursuivre son traitement immunosuppresseur.

Au plan international, le Conseil de l'Europe est très vigilant sur ces questions, tant au niveau de ses instances éthiques que de son groupe de travail sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (CDPTO), dont l'Agence de la biomédecine est membre actif.

L'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, associée aux travaux d'élaboration

de la convention sur le trafic d'organes humains, a adopté le 23 janvier 2013 une série de recommandations destinées au Comité des ministres. L'Assemblée met l'accent sur le fait qu'une fois adoptée, la convention sera le premier instrument international juridiquement contraignant dédié à la lutte contre le trafic d'organes. Même si ces recommandations intéressent directement la lutte contre le trafic d'organes, l'Assemblée souligne que le trafic de tissus et de cellules humains constitue également une menace importante pour les droits humains et la santé publique et individuelle et suggère de prévoir une feuille de route pour l'élaboration d'un protocole additionnel relatif à la lutte contre ces trafics.



L'Assemblée invite le Comité des ministres à compléter les dispositions du projet de convention quant aux mesures de prévention du trafic d'organes, à la protection des victimes et à la coopération nationale et internationale dans la lutte contre ce trafic. Elle recommande également d'insérer une disposition dans la convention prévoyant :

- d'éliminer l'exigence habituelle de la double incrimination préliminaire aux poursuites afin de combattre le développement d'un tourisme de la transplantation ;
- dans une perspective pénale de lutte contre les infractions liées au trafic d'organes, d'introduire des circonstances atténuantes prenant en compte la vulnérabilité du donneur ou du receveur d'organes.

L'Assemblée recommande enfin au Comité des ministres d'enjoindre les États membres qui ne l'ont pas encore fait de signer et ratifier la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*, dite Convention d'Oviedo, et son protocole additionnel relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine ainsi que la Convention sur la lutte contre la traite des êtres humains. La France a pour sa part ratifié en décembre 2011 la convention d'Oviedo ainsi que ses protocoles additionnels. Ils sont entrés en vigueur en France le 1^{er} avril 2012.

Le Comité des ministres a adopté en décembre 2013 une résolution recommandant l'établissement de procédures pour la collecte et la diffusion de données sur les patients se rendant à l'étranger pour la transplantation d'un organe obtenu suite à des procédures illicites pratiquées en dehors des systèmes nationaux de transplantation. De telles données permettraient notamment à chaque État membre de renforcer la sécurité sanitaire des patients et la protection des patients greffés et des donneurs rémunérés pour leurs organes et de lutter contre les pratiques illicites dans le domaine du don et de la transplantation d'organes.

L'AMÉLIORATION DES CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE EN ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION ET EN DIAGNOSTIC PRÉNATAL, PRÉIMPLANTATOIRE ET GÉNÉTIQUE



La loi de bioéthique du 6 août 2004 a confié à l'Agence de la biomédecine des missions de régulation, d'encadrement, d'inspection, de promotion et d'évaluation dans les domaines de l'assistance médicale à la procréation (AMP), du diagnostic prénatal (DPN), du diagnostic préimplantatoire (DPI) et de la génétique postnatale. Ces missions ont été confortées et étendues par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011.

Dans le cadre de son contrat d'objectifs et de performance 2012-2015, l'Agence a arrêté un **plan d'action** qui définit une stratégie globale et des orientations pour l'ensemble de ces domaines, plan qui a été validé par la direction générale de la santé en octobre 2013. Il se décline en quatre objectifs :

- l'accès équitable aux soins de qualité (objectif 1);
- la qualité des soins et la sécurité sanitaire des actes (objectif 2);
- le suivi des activités et des résultats dans le respect de la transparence (objectif 3);

- l'anticipation du développement des techniques et le suivi des transitions technologiques (objectif 4).

Des objectifs spécifiques et actions stratifient ces quatre grands objectifs. Les principaux sont indiqués ci-après.

Contribuer à assurer les conditions d'un accès équitable à des soins de qualité :

- mettre à disposition des ARS des indicateurs régionaux et nationaux (fiches régionales, flux de patients entre régions) pour améliorer l'accès géographique aux soins;
- évaluer les besoins de financement;
- développer un site internet d'information sur la génétique;
- délivrer les avis, autorisations et agréments de la compétence de l'Agence;
- recueillir des données et informations relatives au recours à des soins transfrontaliers.

Développer la qualité des soins et la sécurité sanitaire :

- élaborer ou actualiser les bonnes pratiques en AMP, DPI, DPN et génétique ;
- améliorer l'efficacité du dispositif d'AMP vigilance ;
- contribuer à l'élaboration de règles ou de travaux communs à l'échelle nationale et européenne visant à améliorer la qualité des pratiques.

Suivre les activités et les résultats et développer les actions d'évaluation :

- suivre et évaluer l'activité d'AMP : résultats des centres d'AMP ajustés sur les caractéristiques de la patientèle, don de gamètes, état de santé des donneuses d'ovocytes, état de santé des femmes ayant réalisé une AMP, ainsi que des enfants issus de ces AMP ;

- suivre et évaluer l'activité de DPI, de DPN (en particulier le dépistage combiné du premier trimestre de la trisomie 21 selon l'arrêté du 23 juin 2009 modifié et l'arrêté du 27 mai 2013), des CPDPN et de génétique postnatale.

Anticiper le développement des techniques et suivre les transitions technologiques :

- suivre le développement et la mise en place des nouvelles techniques visant à améliorer les procédés biologiques utilisés en AMP selon les modalités définies par le décret du 14 mars 2012 ;
- anticiper l'émergence de nouvelles techniques pour l'AMP, le DPN, le DPI et la génétique postnatale par la veille scientifique.

NOMBRE DE SITES AUTORISÉS (AU 31 DÉCEMBRE 2013)

Établissements ou laboratoires autorisés pour les activités biologiques d'AMP*	166
Établissements autorisés pour les activités cliniques d'AMP*	105
Laboratoires autorisés pour une ou plusieurs activités biologiques de DPN*	110
Centres pluridisciplinaires de DPN (CPDPN)	49
Centres de DPI (CDPI)	4
Établissements ou laboratoires autorisés pour les activités de génétique postnatale*	124

* Selon les informations transmises par les agences régionales de santé.

LES RAPPORTS

L'Agence de la biomédecine publie chaque année des rapports dans le domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines

- Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France : AMP, AMP vigilance, diagnostic sur l'embryon et le fœtus, diagnostic génétique postnatal
- Activité régionale d'AMP (synthèses régionales), de diagnostic prénatal et préimplantatoire et de génétique postnatale
- Rapport annuel sur le dispositif d'AMP vigilance
- Synthèse des rapports d'inspection des activités d'AMP transmis par les ARS à l'Agence de la biomédecine

Ces rapports sont disponibles sur www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels < Rapports et études.

L'assistance médicale à la procréation

L'Agence s'attache à améliorer les conditions d'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP). En 2013, elle a notamment veillé à l'évaluation des nouvelles techniques visant à améliorer les procédés biologiques, à l'intégration de la démarche de préservation de la fertilité dans la cadre du 3^e plan cancer, à la poursuite et au développement des mesures visant à améliorer l'accès au don d'ovocytes en France ainsi qu'au développement des actions d'évaluation et de suivi des activités d'AMP.

En 2012, 23 887 enfants sont nés après une AMP, soit environ **2,9 % des enfants** nés de la population générale cette même année, estimés par l'INSEE à 819 191 enfants.

Rappels

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

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

La fécondation in vitro (FIV) se compose de plusieurs étapes : la stimulation ovarienne, la ponction folliculaire (ovocytes entourés de cellules nourricières), la préparation des gamètes

(ovocytes et spermatozoïdes) au laboratoire, la mise en fécondation in vitro des gamètes et le transfert embryonnaire dans l'utérus de la patiente. Dans la **FIV « classique »**, les spermatozoïdes et les ovocytes sont simplement mis en contact tandis que dans **l'ICSI** (intra-cytoplasmic sperm injection), un seul spermatozoïde est injecté dans le cytoplasme de chaque ovocyte fécondable.

Si le couple y consent, lorsque le nombre d'embryons obtenus est supérieur au nombre d'embryons à transférer, les embryons « sur-numéraires » qui présentent des critères de développement satisfaisants sont congelés et pourront être utilisés ultérieurement par le couple pour un nouveau transfert embryonnaire : c'est le **transfert d'embryons congelés (TEC)**.

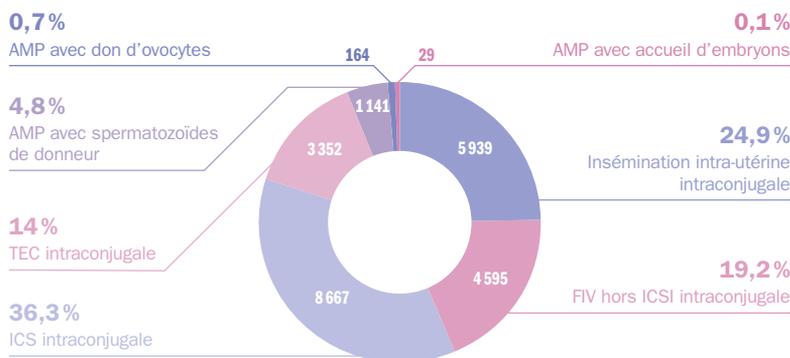
Par **tentative** d'AMP, on entend un cycle d'insémination artificielle, une ponction d'ovocytes suivie d'une fécondation in vitro (FIV classique, ICSI) ou un transfert d'embryons congelés.

Les spermatozoïdes et les ovocytes du couple sont utilisés dans 95 % des tentatives d'AMP.

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

RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ D'AMP ET DE SES RÉSULTATS EN 2012

	TENTATIVES	ENFANTS NÉS VIVANTS
Intraconjugale		
Insémination artificielle	54 390	5 939
Fécondation <i>in vitro</i>	60 074	13 262
Transfert d'embryons congelés	21 296	3 352
Don de spermatozoïdes		
Insémination artificielle	4 088	789
Fécondation <i>in vitro</i>	1 222	268
Transfert d'embryons congelés	418	84
Don d'ovocytes		
Fécondation <i>in vitro</i>	795	145
Transfert d'embryons congelés	289	19
Accueil d'embryons		
Transfert d'embryons congelés	136	29
Total	142 708	23 887

LA PART DES ENFANTS NÉS APRÈS AMP EN 2012 SELON LE TYPE D'AMP ET L'ORIGINE DES GAMÈTES (N = 23 887)

CONSERVATION D'EMBRYONS ET PROJET PARENTAL AU 31 DÉCEMBRE 2012

	TOTAL	PROJET PARENTAL EN COURS	ABANDON DU PROJET PARENTAL	DÉFAUT DE RÉPONSE OU DÉSACCORD DU COUPLE
Embryons conservés	185 821	125 751	31 215	28 855
<i>Pourcentage</i>		67,7	16,8	15,5
Couples dont les embryons étaient en cours de conservation au 31 décembre	55 263	37 519	9 406	8 338

LES NOUVELLES TECHNIQUES EN AMP

Après avoir participé activement avec la direction générale de la santé à la réflexion sur les dispositions réglementaires d'application de la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 insérant une nouvelle partie relative aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), l'Agence de la biomédecine a pu en 2013 appliquer le dispositif mis en place par le décret n° 2012-360 du 14 mars 2012 fixant les conditions d'établissement de la liste des procédés et de mise en œuvre des techniques biologiques pouvant être utilisés en AMP. Deux demandes de nouvelles

techniques ont été déposées en 2013. L'une concernait le prélèvement et l'analyse du globule polaire : elle a été autorisée par la directrice générale de l'Agence après avis de son conseil d'orientation, puis inscrite sur la liste des techniques autorisées. L'Agence en a informé les équipes d'AMP susceptibles d'y avoir recours. Cette nouvelle technique fera l'objet d'une évaluation régulière par les services de l'Agence. L'autre demande n'a pas été retenue.

À noter que la loi du 6 août 2013 a supprimé le régime des études sur l'embryon introduit par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011.

LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

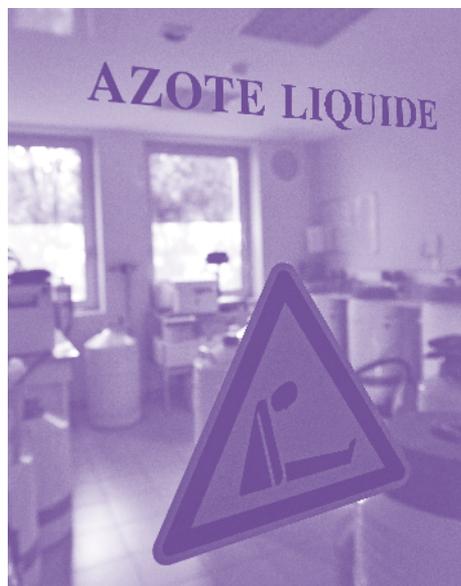
Sollicités par les professionnels de la reproduction et les patients préoccupés par l'accès très inégal des patients atteints d'une pathologie cancéreuse à la préservation de la fertilité, l'INCa et l'Agence de la biomédecine ont dressé avec la collaboration des professionnels de l'AMP **un état des lieux des connaissances** sur la toxicité des traitements sur la fertilité et les stratégies possibles de sa préservation. Il s'agissait surtout de faire connaître les progrès en matière de préservation de la fertilité et d'informer les professionnels impliqués dans la prise en charge du cancer, cancérologues et médecins traitants, pour qu'ils puissent à leur tour en informer les patients et leurs familles. Intitulé *Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité – état des connaissances et propositions*, ce rapport conjoint de l'Agence de la biomédecine et de l'INCa est disponible sur www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels < Activités < AMP, Rapports et études AMP.

L'Agence suit d'année en année l'activité de conservation des gamètes et des tissus germinaux à des fins de préservation de la fertilité, ce qui lui permet d'apprécier son développement aux niveaux national et régional.

Cette réflexion pluridisciplinaire associant deux domaines distincts, la cancérologie et la reproduction, a été valorisée dans le cadre du **3^e Plan cancer**. Le professeur Jean-Paul Vernant, chargé d'élaborer des recommandations pour ce plan, puis la DGOS et l'INCa chargés de le rédiger ont sollicité l'Agence. La notion de plateforme clinicobiologique de préservation de la fertilité, pour formaliser l'association entre les centres d'AMP équipés de plateaux de cryobiologie, les cancérologues et les spécialistes de la reproduction, est ainsi reprise dans l'objectif n° 8 du Plan cancer 2014-2019 : « Réduire les risques de séquelles et de second cancer » / « Systématiser la prévention et la prise en charge des séquelles », en particulier dans l'action 8.1 : « Assurer l'accès à la préservation de la fertilité ».

La collaboration entre l'INCa et l'Agence de la biomédecine va se poursuivre dans le cadre de la convention qui les unit, notamment pour la mise en place des plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité. Ces plateformes réunissent sur un même lieu une structure d'accueil et d'information des patients avant, pendant et après le cancer, quels que soient l'âge et le domicile des patients, dès lors qu'ils sont potentiellement concernés par la préservation de la fertilité et le plateau technique de conservation des gamètes et des tissus germinaux. Cette collaboration devrait également permettre la rédaction de documents d'information à destination des jeunes patients et des cancérologues.

OP6



Parallèlement à l'élaboration du 3^e Plan cancer, l'Agence a mené une réflexion approfondie avec la DGOS sur les modalités de financement de l'activité de préservation de la fertilité dans les établissements afin de soutenir son développement progressif. Elle est financée dans le cadre de l'enveloppe de mission d'intérêt général « AMP » qui a été révisée en 2014 (voir « Le financement des activités d'AMP » page 114).

LE DON D'OVOCYTES

Le don d'ovocytes en France est très insuffisant au regard de la demande des couples infertiles qui en ont besoin. Cette situation de pénurie a été analysée par l'IGAS qui a formulé en février 2011, dans son rapport *État des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France*, des recommandations pour augmenter le recrutement de donneuses et développer l'activité à hauteur des besoins. L'Agence de la biomédecine, qui a largement aidé à la réflexion menée par l'IGAS, participe à la mise en œuvre des recommandations en collaboration étroite avec les services du ministère, les ARS, la CNAMTS et les professionnels.

Afin d'assurer une bonne répartition de l'offre sur le territoire, elle est très **présente auprès des ARS** pour aider à la prise de décision en matière d'autorisations des activités d'AMP et notamment de don d'ovocytes : formation annuelle, délivrance d'avis sur les autorisations d'activité, évaluation des

activités au niveau régional au regard des aspects démographiques... Pour permettre au public de trouver les informations utiles à ses démarches, l'Agence met régulièrement à jour la liste des centres autorisés par les ARS pour l'activité de don d'ovocytes et la met à disposition sur le site thématique www.dondovocytes.fr <Où s'adresser ?

Plusieurs recommandations de l'IGAS portent sur des **aspects financiers**. Elles prennent en compte, d'une part, les difficultés des établissements à rembourser aux donneuses les frais occasionnés par le don (déplacements, gardes d'enfants, pertes de salaire...) et, d'autre part, l'insuffisance des moyens disponibles dans les établissements pour assurer au quotidien cette activité particulière.

L'Agence de la biomédecine a mené une réflexion approfondie avec la DGOS et les professionnels sur les modalités de financement des établissements et de prise en charge de certains frais par l'Assurance maladie. Ces travaux ont abouti : depuis novembre 2011 à la mise en application effective du décret du 24 février 2009 permettant la prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie des actes médicaux pratiqués sur la donneuse pour son don ; depuis mars 2012 à la création d'un nouveau forfait hospitalier pour la ponction d'ovocytes en vue de don ; depuis mars 2013 à l'attribution aux 26 centres français autorisés pour le don d'ovocytes d'un budget fléché, partie de l'enveloppe de mission d'intérêt général « AMP » (voir « Le financement des activités d'AMP » page 114).

Prenant en considération l'objectif de l'Agence qui consiste à communiquer auprès du public de façon fiable et rassurante sur l'AMP et le don de gamètes dans le cadre de l'AMP, l'IGAS recommande des **actions de communication** plus incitatives s'adressant directement aux femmes susceptibles de donner leurs ovocytes. L'Agence a alors développé des actions de promotion du don d'ovocytes sur internet et dans la presse et lancé en novembre 2013 une nouvelle campagne basée sur la proximité. Il s'agissait de recruter de nouvelles donneuses en les accompagnant, en impliquant la presse régionale et les médias en affinité avec ce public (presse féminine, santé, famille...) pour renforcer la proximité

ACHETER 10 KG DE COUCHES TOUTS LES MOIS,
ÊTRE COUPÉE DE SES COPINES PENDANT 3 ANS,
AVOIR UN COLLIER DE NOUILLES À CHAQUE
FÊTE DES MÈRES...

CE SERAIT
LE PLUS GRAND
BONHEUR DE NADIA
ET DE SON
COMPAGNON

DON D'OVOCYTES :
VOUS POUVEZ DONNER LE BONHEUR D'ÊTRE PARENTS

www.dondovocytes.fr

agence de la
biomédecine

09 69 39 31 31

et en donnant de la visibilité aux centres de dons. Pour cela, elle a créé un espace d'information pour les femmes candidates au don, « **Le don d'ovocytes près de chez vous** », sur le site www.dondovocytes.fr : il leur indique notamment le centre le plus proche et facilite leurs démarches. Bien perçue par les journalistes, l'opération s'est avérée positive en termes de retombées médiatiques nationales et régionales. De plus, l'Agence a poursuivi les actions de communication qu'elle déploie depuis 2011 grâce au message « Vous pouvez donner le bonheur d'être parents » : campagne virale sur internet, mise à disposition de brochures d'information et d'affiches, numéro vert (0800 541 541) pour se renseigner et commander des documents d'information, relations presse grand public...

Les **nouvelles dispositions de la loi de bioéthique de 2011** en faveur de l'activité de don d'ovocytes s'appuient sur les recommandations formulées par l'IGAS :

- tout d'abord la vitrification ovocytaire, technique améliorant le procédé de congélation des ovocytes, est autorisée. L'Agence de la biomédecine a mis en place en 2013 de nouveaux items dans le recueil des données concernant le don afin d'évaluer l'impact de cette technique sur le développement de l'activité, allant éventuellement jusqu'à la constitution de « banques d'ovocytes » sur le modèle de la fédération des CECOS pour les spermatozoïdes ;
- les médecins traitants et les gynécologues se sont vu confier la mission d'informer leurs jeunes patientes de l'existence et de l'intérêt du don d'ovocytes. Pour leur faciliter la tâche, l'Agence met à leur disposition une brochure médicale d'information sur les modalités du don d'ovocytes ;
- le recrutement de donneuses n'ayant pas procréé est autorisé et, dans ce cas, la donneuse se voit proposer la conservation pour elle-même d'une partie des ovocytes prélevés. L'Agence a participé à la préparation du décret d'application de cette nouvelle disposition qui a pour objectif de diversifier et d'augmenter le recrutement de donneuses jeunes.

Le **bilan de l'activité de don d'ovocytes** que l'Agence dresse chaque année permet de connaître le nombre de dons d'ovocytes réalisés, les résultats des AMP réalisés avec ovocytes issus de don ainsi que le nombre de couples en attente de dons inscrits dans les centres. Pour estimer au plus près le besoin de la population française en don d'ovocytes, l'Agence collabore en complément avec les services de la CNAMTS pour connaître le nombre de patientes ayant bénéficié d'une prise en charge par l'Assurance maladie pour une AMP réalisée avec don d'ovocytes à l'étranger. La fiche spécifique de recueil de données sur chaque don d'ovocytes mise en place en 2013 dans le cadre du registre national des FIV permettra dans les années à venir d'analyser finement l'efficacité du don. Par ailleurs, l'Agence a arrêté sa stratégie pour remplir sa mission de suivi de l'état de santé des donneuses d'ovocytes (voir « L'évaluation et le suivi des activités d'AMP » page 110).

Au total, l'Agence cherche à développer une offre adéquate en don d'ovocytes et à limiter le recours à des soins à l'étranger qui n'offrent pas les garanties d'équité, de qualité et de sécurité ; elle met son expertise au service des couples infertiles qui ont besoin de ce don particulier. Par sa proximité avec les professionnels, elle œuvre pour des actions de terrain pertinentes et est au cœur des actions coordonnées des pouvoirs publics pour atteindre une autosuffisance nationale.

L'ACCUEIL D'EMBRYONS

La loi du 7 juillet 2011 lui ayant retiré son caractère exceptionnel, l'accueil d'embryons apparaît désormais comme une activité d'AMP à part entière avec des indications précises en particulier de double stérilité. Il n'a pas pour objectif de constituer un ultime recours après l'échec des autres techniques d'AMP ou de se substituer à l'adoption. Particulièrement complexe, il reste peu développé en France.

Un groupe de travail spécifique animé par l'Agence de la biomédecine a élaboré en 2010 des recommandations de bonnes pratiques en accueil d'embryons, travail totalement nouveau et sans équivalent international. Il a aussi participé à la rédaction de trois brochures d'information à destination des patients sur la conservation des embryons, sur le don d'embryons (pour le couple donneur) et sur l'accueil d'embryons (pour le couple receveur), documents que l'Agence met à la disposition des centres d'AMP.

Par ailleurs, de nouveaux financements ont été attribués en 2013 aux établissements en fonction de leur activité passée et prévisionnelle en accueil d'embryons (voir « Le financement des activités d'AMP » page 114).

DON DE GAMÈTES (SPERMATOZOÏDES ET OVOCYTES) ET D'EMBRYONS DE 2009 À 2012				
	2009	2010	2011	2012
Don de spermatozoïdes				
Donneurs				
Donneurs acceptés dont le sperme a été congelé dans l'année	400	294	231	235
Couples receveurs				
Demandes d'AMP avec spermatozoïdes de donneur dans l'année	2 727	2 629	2 792	2 672
Don d'ovocytes				
Donneuses				
Ponctions réalisées dans l'année	328	356	401	422
Couples receveurs				
Nouvelles demandes acceptées	921	806	823	897
Couples receveurs en attente de don d'ovocytes au 31 décembre de l'année	1 673	1 238	1 723	2 110
Accueil d'embryons				
Couples donneurs				
Couples dont les embryons ont été accueillis	82	82	70	131
Couples receveurs				
Couples ayant bénéficié d'un accueil d'embryons	88	95	74	117
Couples en attente officielle d'accueil au 31 décembre de l'année	90	94	118	173

L'AMP EN CONTEXTE VIRAL

L'Agence de la biomédecine veille au maintien de l'équilibre entre l'offre et la demande d'AMP en contexte viral, c'est-à-dire lorsque l'un des membres du couple est porteur du virus du sida (VIH) ou de l'hépatite B ou C (VHB, VHC). En ce qui concerne le VIH, les indications du recours à l'AMP évoluent en raison des progrès des traitements antirétroviraux qui ont pour conséquence la négativation de la charge virale : initialement prévue pour éviter tout risque de contamination du conjoint ou de l'enfant, l'AMP est maintenant le plus souvent indiquée pour une infertilité du couple.

Les conditions de la prise en charge en AMP dans un contexte de risque viral sont prévues par les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP.

Pour mettre en œuvre cette activité en toute sécurité pour les patients et le personnel, une équipe médicale pluridisciplinaire et un circuit spécifique doivent être mis en place dans les centres d'AMP. Les modalités de financement de cette activité ont été revues en 2014 (voir plus loin « Le financement des activités d'AMP » page 114).

Le nombre de tentatives d'AMP en contexte VIH s'élevait à 753 en 2012 (114 naissances) et à 1 063 en contexte VHB ou VHC (116 enfants nés).

L'ÉVALUATION ET LE SUIVI DES ACTIVITÉS D'AMP

Pour être en mesure d'évaluer les activités d'AMP et leurs résultats, l'Agence de la biomédecine a mis en place plusieurs dispositifs de recueil et d'analyse des données : les rapports annuels et le registre national des fécondations *in vitro* (FIV). Par ailleurs, l'ouverture de l'accès aux bases de données médicoadministratives *via* le système national d'informations interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) permet d'envisager la constitution de cohortes qui pourront compléter avantageusement les informations disponibles à l'Agence. Les projets d'études et leurs résultats sont discutés au sein de groupes de travail associant les professionnels de l'AMP et les instances médicales et scientifiques de l'Agence.

Les rapports annuels d'activité des centres se limitent aujourd'hui à des données agrégées tandis que le principe du **registre national** des FIV est de recueillir les données individuelles des tentatives de FIV. Le développement de ce registre s'inscrit dans la lignée du registre FIVNAT. Il inclut l'analyse des ponctions, des transferts d'embryons congelés et l'évolution des grossesses. L'objectif est de décrire l'évolution de ces activités, le parcours des couples, l'impact des nouvelles techniques et les facteurs associés à l'issue des tentatives.

L'évolution constante des techniques d'AMP nécessite d'adapter en conséquence les systèmes d'information. En 2013, de nouvelles informations ont ainsi été implémentées dans le registre des FIV : l'activité de congélation d'ovocytes à la suite d'une ponction ainsi que trois nouvelles fiches décrivant les activités de don d'ovocytes, de transfert d'embryons issus de don et de tentatives à partir d'ovocytes congelés. Par ailleurs, une application informatique a été développée spécifiquement pour enregistrer les malformations congénitales afin d'améliorer la connaissance de l'état de santé à la naissance des enfants issus d'une AMP.

OP4

L'exhaustivité et la qualité des données

L'Agence rend compte aux centres d'AMP de l'exhaustivité et de la qualité des données transmises pour le registre des données individuelles de FIV. En 2013, 73 % des centres ont envoyé leurs données à l'Agence, soit 72 % des ponctions déclarées dans les rapports d'activité annuels. Les bilans d'exhaustivité et de qualité des informations du registre sont à renouveler jusqu'à obtenir le niveau de qualité suffisant qui permettra de réaliser l'évaluation des résultats des centres à partir du registre national des FIV.

Un assistant de recherche clinique de l'Agence s'est déplacé dans 16 centres d'AMP en 2013, pour faire le point sur les difficultés rencontrées dans le recueil des données et leur transmission. Ce type de déplacement favorise l'envoi des données à l'Agence.



La collaboration avec les centres d'AMP et les éditeurs de logiciels s'est poursuivie en 2013. Elle a permis de finaliser un export de données des centres répondant aux exigences de l'Agence et d'améliorer ainsi la qualité des données transmises.

L'évaluation des résultats des centres d'AMP

La loi de bioéthique de 2011 charge l'Agence de la biomédecine d'évaluer les résultats de chaque centre d'AMP en prenant en compte les caractéristiques de leur patientèle (article L. 1418-1 du CSP). Pour répondre à cette exigence, l'Agence a défini un programme d'évaluation des résultats des fécondations *in vitro* et des facteurs prédictifs. Le développement de ce programme s'étale sur plusieurs années. L'objectif d'une telle évaluation est d'accompagner les centres dans l'amélioration des pratiques et la prise en charge des couples dans les meilleures conditions de qualité et de sécurité.

L'Agence a réalisé l'évaluation des résultats des tentatives de FIV dans les centres à partir des données de leurs rapports annuels d'activité en 2010 et 2011. Cette analyse statistique prend en compte les disparités des patientèles des centres (âge, nombre d'ovocytes recueillis, nombre d'embryons obtenus). Elle permet à chaque centre de se situer par rapport à la moyenne nationale. Le groupe de travail stratégique et le comité médical et scientifique de l'Agence ayant validé les résultats, ils ont été envoyés à chaque centre avant d'être publiés sur www.agence-biomedecine.fr (site des professionnels <AMP>). Une analyse d'indicateurs permettant d'explorer les étapes intermédiaires du processus de fécondation *in vitro* (taux de fécondation, taux de transfert, etc.) complète cette démarche.

L'évaluation des résultats des centres à partir du registre national des FIV n'est pas encore réalisable dans la mesure où un tiers des tentatives réalisées en France n'y est pas enregistré. Une étude de faisabilité a été réalisée en 2012 en collaboration avec les professionnels pour identifier les items obligatoires pour cette évaluation ainsi que l'approche méthodologique de l'évaluation à venir. L'objectif à terme est de réaliser l'évaluation des résultats des tentatives effectuées en 2013.

Le suivi des enfants issus de l'AMP et des femmes ayant eu recours à l'AMP

L'Agence a pour mission de suivre l'état de santé des femmes ayant eu recours à l'AMP et des enfants issus de l'AMP.

Elle a réalisé une analyse préliminaire des **événements de santé à la naissance** à partir des données individuelles du registre national des FIV. Cette analyse a montré que l'échantillon des données disponibles dans le registre était représentatif de l'ensemble des tentatives de FIV pour des indicateurs très simples comme la fréquence de la prématurité et des accouchements multiples. Cette première étape permet d'envisager le suivi de ces indicateurs ainsi que l'analyse des facteurs favorisants.

Pour disposer d'informations sur **l'état de santé à plus long terme** des enfants et des femmes, l'Agence conduit une réflexion en collaboration avec les professionnels de santé et avec ses instances. Elle cherche à éviter des biais méthodologiques tout en respectant des principes éthiques comme la non stigmatisation de ces enfants et le 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 fixée ainsi qu'aux moyens dont elle dispose. Il s'agirait d'étudier l'impact des fécondations *in vitro* sur la santé des femmes et des enfants en exploitant les données de l'Assurance maladie (base SNIIRAM) et du PMSI. Cette approche a l'avantage de permettre la constitution d'un groupe de référence de personnes sans relation avec l'AMP pour interpréter les résultats observés. Un tel suivi longitudinal dépend largement de la faisabilité technique et éthique. Le rapprochement avec l'Assurance maladie qui s'était concrétisé début 2012 a été interrompu par la réflexion menée par la DGS sur une réorganisation de la gouvernance de ces données. En attendant d'avoir accès à ces informations, l'Agence a mené des études préliminaires sur la fiabilité des informations disponibles dans le PMSI concernant à la fois les événements de santé donnant lieu à une hospitalisation à la suite d'une ponction d'ovocytes, les grossesses issues de FIV et

les enfants issus de FIV. L'objectif est de mettre en place un cadre pérenne de suivi d'indicateurs de santé des femmes et des enfants qui soient à la fois simples et pertinents. Les tableaux de bord devront permettre aux professionnels et aux instances de juger de l'amélioration des pratiques et du positionnement de la France par rapport aux autres pays.

En complément de ces investigations concernant essentiellement les événements médicaux identifiables dans les bases médico-administratives, le projet d'étude sur le développement psychomoteur des enfants issus de l'AMP à partir des informations enregistrées pour la cohorte nationale ELFE (étude longitudinale française depuis l'enfance) en collaboration avec une équipe de chercheurs de l'INSERM a été mis en place en 2013.

Le suivi de l'état de santé des donneuses d'ovocytes

L'Agence a également défini sa stratégie pour répondre à sa mission de suivre l'état de santé des donneuses d'ovocytes. Il s'agit de mieux évaluer les risques auxquels celles-ci s'exposent en proposant de donner leurs ovocytes. Deux pistes complémentaires seront empruntées. La première consistera à analyser les fiches spécifiques du registre des FIV en lien avec le dispositif d'AMP vigilance, ce qui permettra de connaître les effets indésirables survenus en cours ou au décours immédiat de la procédure de don. La seconde approche reposera, comme pour l'état de santé des enfants issus de l'AMP et des femmes y ayant eu recours, d'exploiter les données de l'Assurance maladie et du PMSI pour étudier l'impact du don à moyen et long terme.

Les registres européens

Par ailleurs, l'Agence participe activement à la collecte des données AMP de différentes organisations, notamment Eurocet (*European Registry for Organs, Tissues and Cells*), registre issu d'un projet de la Commission européenne et hébergé par le centre national de transplantation italien (CNT), et l'*European IVF Monitoring* (EIM) qui au sein de la Société européenne de la reproduction humaine et de l'embryologie (ESHRE) constitue un « registre » des activités d'AMP.

LA SÉCURITÉ ET LA QUALITÉ DE L'AMP

AMP vigilance

En 2013, 88 centres d'AMP ont effectué 469 déclarations d'effets et incidents indésirables réparties en 362 effets indésirables et en 107 incidents. La proportion d'événements graves, de 76 %, est un peu inférieure aux années précédentes. L'augmentation du nombre de déclarations depuis 2008 (206) confirme la montée en puissance du dispositif d'AMP vigilance et l'adhésion des professionnels. Celle-ci s'explique notamment par les retours d'informations, les recommandations et les mesures correctives qui leur permettent d'améliorer leurs pratiques.

L'outil informatique « AMP vigie », en service depuis mars 2010, permet aux correspondants locaux d'AMP vigilance des centres d'AMP d'effectuer directement les déclarations d'événements indésirables relatifs à l'activité d'AMP à travers le portail sécurisé du système d'information de l'Agence de la biomédecine. Ainsi en 2013, ils ont effectué en ligne 92 % des signalements d'AMP vigilance.

Amélioration des pratiques

Parmi les événements les plus marquants de l'année 2013, on retiendra le retour d'expérience concernant les protocoles d'anesthésie en AMP, la réflexion menée sur le risque viral en AMP ainsi que la poursuite des travaux engagés sur les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères et les thromboses associées à l'AMP.



La fréquence et la sévérité des syndromes d'hyperstimulation ovarienne ont motivé la mise en place d'un travail collaboratif avec les professionnels de santé dont le résultat est la réalisation et la mise à leur disposition d'un outil d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) « clé en mains ». Au-delà d'un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins en AMP, cet outil d'EPP peut permettre aux médecins ainsi qu'aux établissements de santé (certification HAS) de satisfaire aux exigences réglementaires. Ces outils seront accessibles aux professionnels *via* un site internet en cours de finalisation.

Les thromboses artérielles et veineuses lors d'une AMP sont des effets indésirables rares mais parfois particulièrement graves. L'Agence de la biomédecine a publié en juin 2013 des recommandations professionnelles pour les prévenir et les prendre en charge, qui ont obtenu le label de la HAS. Le document « Recommandation de bonne pratique - Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre d'une AMP : prévention et prise en charge » est publié sur www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels <AMP> Recommandations de bonnes pratiques.

LE FINANCEMENT DES ACTIVITÉS D'AMP

En 2013, l'Agence de la biomédecine a terminé la modélisation de la mission d'intérêt général (MIG) intitulée « Surcoûts cliniques et biologiques de l'AMP du don d'ovocytes et de spermatozoïdes, de l'accueil d'embryons et de la préservation de la fertilité », dont la finalité est de financer les surcoûts occasionnés par cinq domaines de l'activité d'AMP : le don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes), l'accueil d'embryons, l'AMP en contexte viral et la préservation de la fertilité. Un dernier volet de la MIG prend en compte les surcoûts propres aux tentatives d'AMP (organisation et planification des tentatives, information des couples, entretiens individuels, relances annuelles des couples qui disposent de gamètes et d'embryons congelés, staffs pluridisciplinaires, etc.) et ceux liés au recueil d'informations, pour tous les centres, quels que soient l'étendue de leur offre de soins et leur statut public ou privé. Ce recueil d'informations est en effet obligatoire (article L. 6113-8 du CSP), il permet de renseigner le registre national des fécondations *in vitro* (FIV) avec des informations relatives à chaque tentative : en 2011, seulement 70 % des tentatives de FIV avait fait l'objet d'une transmission de données, ce qui est insuffisant pour réaliser une évaluation pertinente des activités d'AMP (voir plus haut « L'évaluation et le suivi des activités d'AMP » page 110). Pour ce qui concerne le don de gamètes, les dotations ont également pour vocation de permettre aux établissements d'assurer le principe de neutralité financière pour les donneurs (article L. 1244-7 du CSP). Enfin, ces dotations ont été conçues pour inciter au développement de structures et soutenir celles ayant déjà démarré, afin de couvrir les besoins sur l'ensemble du territoire.

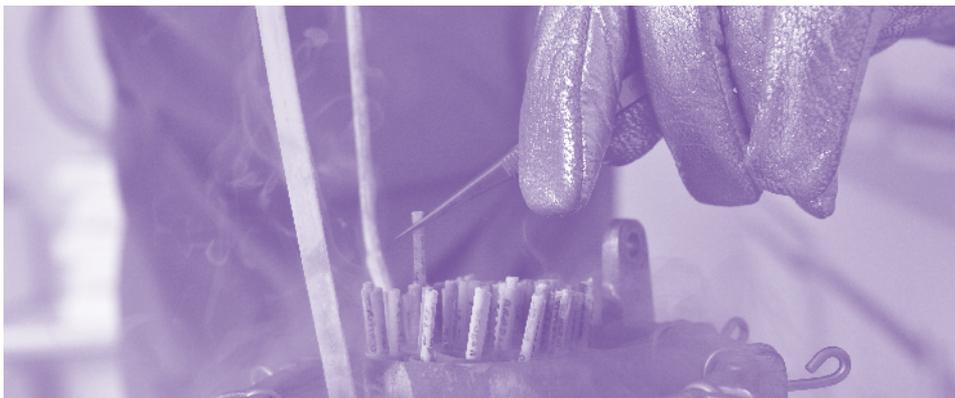
La mise en évidence des surcoûts, selon les différents domaines cités, a été effectuée sur la base d'enquêtes de terrain réalisées avec les professionnels et validées par eux (prise en compte du temps de travail, des charges d'amortissement et de logistique, etc.).

Le modèle proposé par l'Agence de la biomédecine est celui d'un financement annuel structurel, fléché et délégué par établissement, qui se veut incitatif car basé sur l'activité effectivement réalisée dans chaque centre, et permettant une contractualisation entre l'ARS et le centre d'AMP.

Pour chacune des activités concernées, un indicateur a été défini qui permet de mesurer l'activité et de moduler la dotation par niveaux d'activité. Dans tous les cas, un premier palier de financement a été défini afin d'allouer une dotation de démarrage (notamment pour les activités dont l'offre de soins est encore insuffisante comme le don d'ovocytes et la préservation de la fertilité).

L'Agence fait connaître ces modalités de financement en communiquant auprès des professionnels dans ses groupes de travail, au sein du réseau des personnes responsables des centres d'AMP et lors du congrès national de la FFER (en 2013, il s'est tenu à Rouen). Elle publie une plaquette d'information explicitant les modalités de financement des activités qu'elle encadre, dont une nouvelle édition porte spécifiquement sur le financement des activités d'AMP et de génétique. Elle est mise en ligne sur www.agence-biomedecine.fr (site des professionnels puis dans chaque thématique : Tarification à l'activité).





LA LUTTE CONTRE LE TOURISME PROCRÉATIF

Les longs délais d'attente pour un don d'ovocytes poussent des couples français, en dépit de coûts très élevés, à y recourir dans des pays étrangers où des établissements n'hésitent pas à faire une large publicité sur la rapidité de leur prise en charge et leur taux de réussite, tant auprès des couples en attente que des professionnels français. Les conditions dans lesquelles sont effectués ces dons, notamment le recrutement et la prise en charge des donneuses, suscitent parfois des interrogations. L'ampleur de ce phénomène reste difficile à évaluer mais semble aller croissant. Pour enrayer son extension, l'amélioration de l'activité de don d'ovocytes en France constitue la seule réponse.

En parallèle, l'Agence communique sur les risques potentiels du recours à une AMP dans un pays étranger : information des institutions, mise en garde « S'informer avant une AMP à l'étranger » publiée sur son site internet, rédaction d'articles dans des revues scientifiques, communications auprès de sociétés savantes et lors de congrès. En outre le dispositif d'AMP vigilance en place en France est en mesure de recueillir les événements indésirables pouvant résulter d'une prise en charge en AMP à l'étranger, ce qui suppose une information des professionnels des maternités comme des coordinations des vigilances au sein des établissements.

L'Agence a recommandé qu'à l'instar de la greffe d'organes, une réflexion entre pays européens soit initiée afin d'établir des règles communes sur les bonnes pratiques institutionnelles liées aux activités d'AMP. Ce travail sera mené dans les années à venir par les autorités compétentes des États membres de l'Union européenne dans le cadre de la mise en œuvre de l'« action conjointe » ARTHIQS financée par la Commission européenne et dont la section AMP est coordonnée et pilotée par l'Agence de la biomédecine (voir page 148 dans le chapitre consacré à l'action internationale de l'Agence de la biomédecine).

Le diagnostic prénatal

L'Agence de la biomédecine veille aux conditions d'accès au diagnostic prénatal (DPN) et de prise en charge des couples, à la diminution des risques auxquels sont exposées les femmes ayant recours à un DPN et à l'optimisation des différents moyens diagnostiques. Elle suit le nombre et les motifs d'autorisation ou de refus d'autorisation d'interruption de grossesse pour motif médical afin de maintenir une homogénéité et une équité dans la prise en charge des couples qui sont confrontés à une affection grave de l'embryon ou du fœtus pendant une grossesse.

Rappels

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

De plus en plus précoce, fiable et précis, le diagnostic prénatal fonde le développement de la médecine fœtale. L'information qu'il apporte aux couples leur permet de choisir ce qu'ils considèrent comme le mieux, avec l'encadrement éthique et médical des **centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)**. Le CPDPN repose sur une équipe de spécialistes regroupant diverses compétences en diagnostic prénatal. Sa mission est d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille conduit à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Plus de 80 % des diagnostics prénataux pris en charge dans les CPDPN conduisent à améliorer la prise en charge fœtomaternelle par un suivi spécifique, une orientation vers les

établissements appropriés pour une intervention chirurgicale néonatale précoce (cardiologique, rénale, urogénitale, orthopédique, maxillofaciale...) ou des actes de médecine fœtale médicamenteux ou instrumentaux qui ne cessent d'augmenter en nombre et en efficacité (exsanguino-transfusions in utero, drainages amniotiques, pleuraux, urinaires, péritonéaux, laser, amnio-infusions...) et une prise en charge pendant l'enfance adaptée à la pathologie.

En cas d'affection particulièrement grave et incurable, une attestation en vue d'une interruption de la grossesse pour motif médical peut être délivrée et seuls les CPDPN sont compétents pour le faire. La femme prend alors la décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse. Dans tous les cas, le couple est également accompagné tout au long de son parcours. Si la décision est de laisser se poursuivre la grossesse et que la pathologie va entraîner la mort de l'enfant dans les premiers jours de sa vie, le couple est accompagné jusqu'au décès de son enfant (mise en place de soins palliatifs néonataux). Les dossiers pour lesquels une attestation de gravité et d'incurabilité est délivrée représentent actuellement environ 20 % des dossiers qui sont présentés aux CPDPN.

LES CENTRES PLURIDISCIPLINAIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

L'Agence de la biomédecine délivre les autorisations des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (49 en 2013) et établit chaque année le bilan de leur activité, en particulier le nombre et les motifs d'autorisation d'interruption médicale de grossesse.

En 2013, un groupe de travail visant à améliorer le recueil et l'exploitation des données de l'activité des CPDPN a été constitué. En effet, insuffisamment précis, les indicateurs manquent actuellement de fiabilité. À terme, les données recueillies offriront un reflet plus exact de la prise en charge des femmes enceintes pour lesquelles une anomalie du fœtus est suspectée, non seulement celles dont la grossesse aura abouti à une interruption médicale (environ 20 %), mais aussi toutes celles auxquelles un accompagnement personnalisé aura été proposé.

Par ailleurs, l'Agence a élaboré en concertation avec la fédération des CPDPN un nouveau modèle de financement des CPDPN via

une mission d'intérêt général (MIG), modèle accepté par les tutelles. Cette MIG d'un montant total de 15,48 millions d'euros prévoit une répartition des centres en 5 classes déterminées en fonction d'indicateurs relatifs à l'activité et à la complexité des cas traités, issus des rapports annuels d'activité transmis à l'Agence de la biomédecine (article L. 2131-2 du CSP). Le travail se poursuit avec la fédération des CPDPN afin d'améliorer la qualité et le délai du recueil du rapport d'activité annuel. Les indicateurs et les montants sont présentés de façon détaillée dans la plaquette d'information sur le financement des activités d'AMP et de génétique que l'Agence adresse aux directeurs d'établissements et met à disposition sur www.agence-biomedecine.fr (site des professionnels « Tarification à l'activité » dans la thématique choisie).

Près de 37 000 dossiers ont été examinés par les CPDPN en 2012. Le nombre de femmes qui choisissent de poursuivre la grossesse avec le diagnostic d'une pathologie grave qui aurait pu faire autoriser une interruption de grossesse pour motif médical augmente tous les ans, montrant que le recours des patientes au CPDPN pour un avis est de plus en plus souvent sollicité indépendamment du choix qu'elles feront ensuite.

ATTESTATIONS DE GRAVITÉ ET D'INCURABILITÉ EN VUE D'UNE INTERRUPTION DE GROSSESSE POUR MOTIF MÉDICAL (INDICATIONS FŒTALES)

	2009	2010	2011	2012
Nombre d'attestations délivrées en vue d'une IMG*	6 768	6 949	6 994	7 134
Nombre de refus d'autorisation d'IMG	109	119	110	91
Nombre de grossesses poursuivies avec une pathologie qui aurait pu faire autoriser une IMG	578	664	762	810

* IMG : interruption médicale de grossesse.

LES ACTIVITÉS DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL EN 2012

TECHNIQUES D'ANALYSE	LABORATOIRES EN ACTIVITÉ	FŒTUS ÉTUDIÉS	DIAGNOSTICS POSITIFS
Cytogénétique	65	41 639	4 066
Génétique moléculaire	52	2 829	513
Biologie infectieuse	46	6 649	283
Biochimie fœtale et marqueurs sériques maternels <i>Biochimie fœtale</i> <i>Marqueurs sériques maternels*</i>	97	3 803 687 986 ⁽¹⁾	175 27 864 ⁽²⁾

* Dans le cadre du dépistage de la T21.

1 Nombre de femmes testées.

2 Nombre de femmes considérées à risque (risque $\geq 1/250$).

Rappels

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

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

Le dispositif de dépistage de la trisomie 21

OP3-2

L'Agence de la biomédecine a poursuivi en 2013 l'évaluation du dépistage de la trisomie 21 par le test combiné au premier trimestre de la grossesse. Recommandé par l'arrêté du 23 juin 2009 (modifié le 27 mai 2013), il est pris en charge par l'Assurance maladie et concerne l'ensemble du territoire national. Il est dit « combiné » car il associe l'âge de la femme enceinte, les marqueurs sériques du premier trimestre (beta-hCG et PAPP-A) et la clarté nucale fœtale mesurée avec des critères précis. Le but de cette modalité de dépistage est de diminuer le nombre de prélèvements invasifs (biopsies de villosités chorionales et amniocentèses) qui présentent des risques de perte du fœtus, tout en gardant la même performance de dépistage : seules les femmes à risque se voient proposer un diagnostic effectué à partir d'un prélèvement invasif.

L'Agence collecte et analyse les données globales issues des rapports annuels d'activité des laboratoires de biochimie et de cytogénétique et les données individuelles fournies par les laboratoires de biochimie. En 2013, elle a exploité les données de l'année 2012 et pu ainsi procéder à une analyse comparative des années 2010, 2011 et 2012 pour surveiller l'impact de la montée en puissance du dépistage combiné au premier trimestre. On observe l'effet attendu, c'est-à-dire une forte diminution du nombre de prélèvements invasifs avec maintien du nombre de cas dépistés. L'évaluation met néanmoins en évidence des disparités dans les mesures de la clarté nucale par les échographistes et des écarts d'évaluation en fonction des logiciels qui font le calcul de risque (quatre industriels différents).

L'Agence a adressé en décembre 2013 un rapport détaillé à la direction générale de la santé. Afin que les professionnels puissent les utiliser pour améliorer la qualité de leurs pratiques, en particulier la qualité des mesures de clarté nucale, elle a également envoyé tous les résultats individuels ainsi qu'une analyse nationale et par réseau à chacun des réseaux de santé en périnatalité

et aux organismes de formation des échographistes agréés par la HAS.

L'Agence de la biomédecine suit les actions menées par la HAS avec les organismes de formation continue pour améliorer la qualité et homogénéiser les mesures de clarté nucale. Par ailleurs, elle a organisé des réunions de travail avec l'ANSM afin d'étudier les raisons pour lesquelles le calcul du risque combiné n'est pas homogène d'un industriel à l'autre.

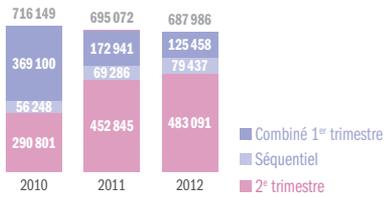
L'arrêté du 27 mai 2013 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 pérennise la mission d'évaluation du dépistage de la trisomie 21 confiée à l'Agence de la biomédecine. Elle poursuivra donc la collecte et l'analyse des données et les transmettra annuellement à la direction générale de la santé, à l'ANSM, à chaque réseau de santé périnatale et à chaque organisme agréé par l'HAS.

EN SAVOIR +

Dépistage et diagnostic : deux notions distinctes

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

ÉVOLUTION DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21



Microbiologie (virologie et toxoplasmose)

Les analyses prénatales des différents parasites et virus n'ont pas significativement varié au cours de ces dernières années. Dans la grande majorité des cas, le diagnostic est suspecté par l'association d'une séroconversion et de signes d'appels échographiques et confirmé à partir d'un prélèvement de liquide amniotique. Ce dernier est particulièrement utile pour l'évaluation de la gravité de l'atteinte fœtale. Les agents infectieux (parasites ou virus) faisant le plus souvent l'objet d'un DPN sont respectivement, le cytomégalovirus, le parvovirus et le toxoplasme.

Biochimie fœtale et marqueurs sériques

La biochimie fœtale est une activité très spécialisée qui se décline dans plusieurs domaines. À titre d'exemple, la recherche de maladies héréditaires du métabolisme sur antécédent familial concerne un petit nombre d'équipes qui possèdent un savoir-faire particulier. Elles regroupent les demandes nationales dont le nombre reste stable d'une année à l'autre. L'activité en hormonologie prénatale est réservée à des indications particulières relativement exceptionnelles. Dans la plupart des cas, elle a progressivement été remplacée par d'autres techniques (génétique moléculaire, imagerie). L'activité liée aux marqueurs sériques maternels a été abordée dans le paragraphe sur le dispositif de dépistage de la trisomie 21.

Génétique prénatale

L'activité de génétique comprend traditionnellement deux grandes spécialités : la cytogénétique (étude des chromosomes le plus souvent par le caryotype) et la génétique moléculaire (étude de l'ADN). Le caryotype est actuellement la technique de génétique prénatale la plus utilisée en raison des indications larges de recherche des anomalies chromosomiques. Moins fréquents, les examens de génétique moléculaire sont spécifiques, ciblant des maladies précises. Aucun laboratoire n'est en mesure de proposer un diagnostic pour chacune des maladies existantes, car en plus du développement technique, les praticiens doivent acquérir une expertise spécifique à chaque gène dans l'analyse et l'interprétation des résultats. La frontière entre ces domaines s'amincit progressivement en raison de l'apparition, en diagnostic, des nouvelles technologies.

En 2013, l'Agence de la biomédecine a suivi avec une attention particulière l'utilisation de ces nouvelles techniques de génétique dans le cadre du diagnostic prénatal, en particulier l'utilisation croissante des puces à ADN et les diagnostics à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.

Puces à ADN. Basée sur le principe de l'hybridation *in situ* (FISH) mais utilisant l'ensemble de l'ADN du patient comme sonde, l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) permet d'associer le caractère pangénomique de l'analyse caryotypique et la très haute résolution de la FISH ciblée. Ainsi, cette nouvelle technique ouvre la possibilité de diagnostiquer des remaniements chromosomiques déséquilibrés cent fois plus petits que ne le permettait jusque-là le caryotype. Dans le cadre du diagnostic prénatal, les puces sont utilisées sur signe d'appel échographique ou pour l'analyse d'un remaniement chromosomique déséquilibré. L'objectif est d'améliorer le nombre de diagnostics posés. Le risque principal, comme pour toute analyse pangénomique, est la possibilité de découvrir une autre maladie que la maladie recherchée (découverte incidente).

OP3-1

Le groupe de travail Stratégie en diagnostic animé par l'Agence s'est penché sur le développement de cette technologie en routine, sur l'équité et la qualité d'une offre de soins sur l'ensemble du territoire et sur la nécessité de rédiger des bonnes pratiques. Il a proposé de prescrire l'ACPA après discussion de l'indication dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal en présence d'un généticien, d'impliquer les conseillers en génétique pour transmettre l'information, de rédiger un guide de bonnes pratiques, d'informer les patientes au moyen d'une notice d'information et d'éviter le développement de pratiques différentes selon l'équipement des laboratoires (caryotype versus ACPA par exemple).

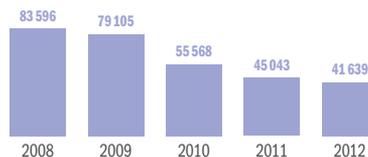


ADN fœtal dans le sang maternel. Les techniques d'amplification et d'analyse de l'ADN permettent maintenant d'envisager des diagnostics sur le fœtus sans procéder à des prélèvements fœtaux invasifs mais en utilisant les fragments d'ADN du fœtus présents dans le sang de la mère. Cela représente une réelle avancée pour le diagnostic prénatal. En effet, s'agissant d'une simple prise de sang de la mère, il n'y a, contrairement aux prélèvements invasifs, aucun risque pour la grossesse. Deux diagnostics sont validés par la HAS et proposés en routine : la détermination du sexe fœtal dans le cadre du diagnostic prénatal de maladies associées au chromosome X et la détermination du rhésus fœtal lorsque la femme enceinte est rhésus négatif (dans l'objectif de prévenir les allo-immunisations fœtomaternelles ou de surveiller la grossesse de femmes déjà allo-immunisées).

L'allo-immunisation fœtomaternelle 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 diagnostic prénatal a pour objectif de déterminer le statut du rhésus fœtal à partir du sang maternel. Seules les femmes de rhésus négatif portant un enfant de rhésus positif auront alors un traitement préventif.

Si l'on exclut la détermination du rhésus fœtal, les analyses de génétique moléculaire sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel sont encore exceptionnelles dans le diagnostic de maladies rares. Néanmoins l'évolution rapide des technologies a ouvert la possibilité de dépistage ou de diagnostic des anomalies chromosomiques, en particulier de la trisomie 21. Lorsque ces techniques seront validées par la HAS, l'Agence veillera à ce qu'elles soient disponibles sur l'ensemble du territoire de manière équitable tant en termes d'accès aux soins qu'en termes de qualité de l'offre. En parallèle, elle devra s'assurer que la facilité d'accès à ces analyses n'entraîne pas des dérives de prescription.

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CARYOTYPES FŒTAUX RÉALISÉS

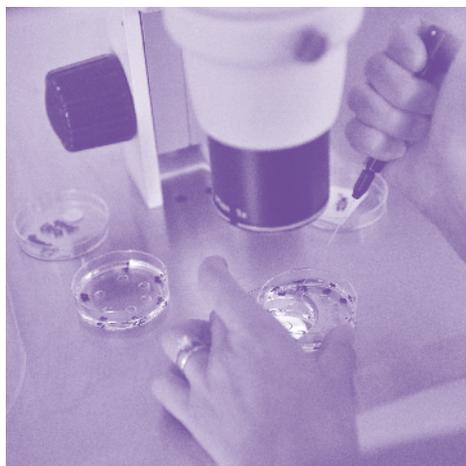


Le caryotype est une technique permettant d'appréhender les anomalies des chromosomes. Une anomalie déséquilibrée ne respecte pas la quantité de matériel chromosomique et l'enfant présentera en général un retard mental et des malformations.

Le diagnostic préimplantatoire

Rappels

Le diagnostic préimplantatoire est un diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro, réalisé avant implantation dans l'utérus. Il est autorisé à titre exceptionnel lorsqu'un couple présente une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave et incurable et ne peut avoir d'autre objet que de rechercher l'affection en cause ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter. Il se différencie du diagnostic prénatal en ce qu'il est conditionné par la pratique d'une fécondation in vitro.



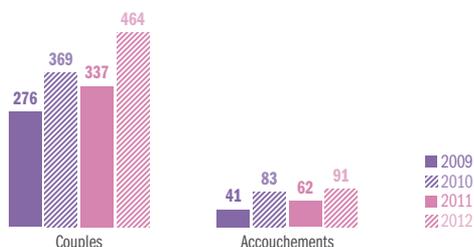
en rapport avec les financements spécifiques dont les centres bénéficient depuis 2010 au titre des missions d'intérêt général fléchées. Ces crédits sont alloués aux centres sur la base d'un contrat annuel d'objectifs qui prévoit le doublement de leur activité, un recul substantiel des délais d'attente des couples et l'embauche de nouveaux professionnels du secteur. L'augmentation de l'activité observée en 2012 (voir le graphique ci-après) rend compte de l'efficacité de cette politique dont les effets n'ont pas été immédiats en raison notamment des délais de recrutement de nouveaux personnels et de leur nécessaire formation. Dans un contexte de raréfaction des biologistes formés à ces techniques très spécialisées, les centres ont en effet rencontré des difficultés pour recruter les personnels compétents.

L'activité du centre de Nantes, autorisé en 2012 et qui s'ajoute aux centres de Paris, Montpellier et Strasbourg, a démarré en 2013.

L'Agence de la biomédecine a initié une réflexion sur les pratiques en organisant le 27 novembre 2013 une journée d'informations et d'échanges avec l'ensemble des professionnels des centres. Elle a jeté les bases de l'**élaboration de bonnes pratiques** en matière de diagnostic préimplantatoire, dans le but d'harmoniser le fonctionnement des centres et d'aider à la prise en charge médicale des couples (en particulier en amont par la définition des indications) et à l'accompagnement des femmes et des couples dans leur choix. La réduction des délais d'attente des couples avant la prise en charge d'un diagnostic préimplantatoire est un des objectifs prioritaires.

L'Agence de la biomédecine est chargée de suivre l'activité des centres de diagnostic préimplantatoire (DPI) ainsi que leur organisation et leur financement. Son analyse montre que les moyens humains et matériels ont pu évoluer

ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE POUR DPI EN FRANCE DE 2009 À 2012



La génétique postnatale

LABORATOIRES AYANT EU UNE ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE EN 2013

Nombre de laboratoires proposant une activité de cytogénétique	111
Nombre de laboratoires proposant une activité de génétique moléculaire avec une activité non limitée	200
avec une activité limitée à certaines maladies	136
	64
Nombre total de laboratoires faisant état d'une activité de génétique postnatale*	229

* Un même laboratoire peut réaliser des actes de cytogénétique et de génétique moléculaire.

Rappels

Le domaine des tests de génétique est large et les missions de l'Agence de la biomédecine ne concernent que la génétique constitutionnelle, qui étudie le patrimoine génétique d'une personne (héréditaire), excluant la génétique somatique, qui étudie le patrimoine génétique d'une tumeur (non héréditaire). Les caractéristiques génétiques constitutionnelles 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 la molécule d'ADN) et la cytogénétique (étude des chromosomes). La frontière est de plus en plus perméable car de nombreuses techniques d'analyse sont utilisées par les deux types de laboratoires, comme par exemple les puces à ADN.

La génétique constitutionnelle intervient dans trois situations différentes : pour confirmer le diagnostic de maladies génétiques (géniques, chromosomiques) y compris chez un sujet à risque avant que n'apparaissent les premiers symptômes, pour identifier des facteurs de risque génétique ayant un impact soit sur la santé soit sur la prise en charge thérapeutique de la personne (pharmacogénétique) et pour détecter des porteurs sains dans le cadre du conseil génétique sur les risques de transmission à la descendance.

En France, les examens génétiques ne peuvent être prescrits et réalisés que dans l'intérêt d'une personne. Ils doivent faire l'objet d'une explication préalable lors d'une consultation dédiée et d'un consentement écrit du sujet.

L'information du public sur la génétique

La loi de bioéthique de 2011 confie à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre à disposition du public une information sur l'utilisation des tests génétiques en accès libre et d'élaborer un référentiel permettant d'en évaluer la qualité.

Pour répondre à cette mission d'information, l'Agence a créé un **site internet grand public** illustrant les activités de génétique qu'elle encadre et le cadre législatif dans lequel elles s'inscrivent : www.genetique-medicale.fr. Ce site délivre une information claire et pédagogique aux personnes atteintes de maladies génétiques et plus largement au grand public, notamment en présentant des notions clés pour comprendre la génétique médicale, en détaillant le parcours de soins en France et en exposant les limites des tests génétiques commerciaux sur internet.

L'Agence a également organisé lors de la troisième édition des Journées de l'Agence de la biomédecine les 30 et 31 mai 2013 une **conférence de presse** sur la génétique médicale constitutionnelle et ses enjeux. Cela a été l'occasion de présenter aux médias le risque de maladie génétique chez un individu, les différentes étapes de la prise en charge du malade et les types de maladies

génétiques, les spécificités et les limites des tests génétiques ainsi que les missions de l'Agence de la biomédecine en génétique constitutionnelle.

L'organisation des soins

L'Agence de la biomédecine travaille avec les autorités sanitaires pour faire en sorte que tous les malades confrontés en France à une maladie génétique aient accès, où qu'ils résident, aux ressources que propose la génétique médicale : diagnostic des maladies et prise en charge des malades.



Cette année encore, l'Agence de la biomédecine a été particulièrement sollicitée pour la génétique postnatale en raison de la préparation des schémas régionaux d'organisation des soins (SROS) en génétique dans le cadre des programmes régionaux de santé (PRS) de la génétique. L'élaboration des premiers SROS-PRS a montré :

- la complexité de réalisation d'un état des lieux liée à la multiplication des activités, cytogénétique y compris moléculaire, génétique moléculaire avec des laboratoires ayant une autorisation non limitée et d'autres n'ayant qu'une activité limitée (exemples : facteurs II et V ou pharmacogénétique);
- la coordination nécessaire avec le Plan cancer, le Plan maladies rares, le diagnostic prénatal;
- un bassin de population locale pour certaines activités (cytogénétique), régionale (cytogénétique moléculaire), interrégionale ou nationale pour d'autres activités (génétique moléculaire);
- des laboratoires pratiquant des analyses de routine de niveau 1 ou hautement spécialisées de niveau 2;
- la nature clinicobiologique des activités de génétique notamment pour la prescription des examens et le rendu des résultats par le clinicien en interrelation avec le biologiste;
- le développement très rapide de techniques (puces à ADN, séquençage haut débit...) qui bouleversent la classification traditionnelle entre génétique moléculaire et cytogénétique et posent de nouveaux problèmes en matière d'éthique, de planification et de coordination, avec des coûts très élevés.

Les relations avec les partenaires

L'Agence de la biomédecine apporte aux ARS, à leur demande, un soutien en termes de formation et d'évaluation. C'est ainsi qu'elle a organisé en 2013 une formation sur la génétique pour les médecins et pharmaciens inspecteurs en santé publique, reconduite en 2014. Elle a également participé à la formation continue de l'École nationale de la magistrature sur la génétique médicale.

L'Agence apporte son expertise technique en génétique dans des groupes de travail de l'INCa, de la HAS ou du ministère de la Santé. Elle est aussi partie prenante dans le suivi du 2^e Plan national pour les maladies rares 2011-2014 : présente dans le comité de suivi, elle participe activement, sur le terrain, à certains groupes de travail qui exploitent les chiffres de son rapport annuel d'activité.

Les règles de bonnes pratiques

Pour rédiger les règles de bonnes pratiques en génétique prévues par la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine a tout d'abord procédé à une revue des règles existantes et de la littérature scientifique et à un état des lieux juridique. À travers un groupe de travail spécifique, elle s'est ensuite appuyée sur l'expertise de professionnels de la cytogénétique et la génétique moléculaire, choisis en tant que membres de sociétés savantes ou pour leur participation à des instances particulières (comme l'INCa par exemple) ou pour leur expertise propre. Ces règles de bonnes pratiques en génétique viennent compléter l'ensemble du dispositif juridique existant et reposent sur d'autres recommandations d'experts telles que celles de l'OCDE, d'Eurogentest, le protocole additionnel sur les tests génétiques de la convention d'Oviedo ou encore les bonnes pratiques professionnelles.

Validées par les instances de l'Agence de la biomédecine (comité médical et scientifique et conseil d'orientation) et par le collège de la HAS, elles ont été transmises conjointement par l'Agence et par la HAS au ministère en charge de la santé qui a fait procéder à leur publication par arrêté du 27 mai 2013.

Des règles de bonnes pratiques relatives au dispositif d'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale ont été élaborées suivant la même procédure, en application du décret n° 2013-527 du 20 juin 2013.

L'enjeu des nouvelles technologies

Une révolution technologique s'opère actuellement dans les laboratoires de génétique français avec l'arrivée, par exemple, du séquençage de nouvelle génération : il est désormais possible de séquencer rapidement et à des coûts moins élevés tout ou partie du génome humain. Les questions inhérentes à ce type de technologie sont nombreuses : vérifications du passage de la recherche à la routine, accès aux soins, encadrement des pratiques, stockage des données génétiques.

Cette évolution, soutenue notamment par le Plan maladies rares, risque de modifier considérablement le paysage des laboratoires ayant une activité de génétique en France. Veiller au maintien d'une expertise spécifique et d'un travail en réseau sera un enjeu majeur dans les prochaines années.

Dans ce contexte, l'Agence de la biomédecine a été sollicitée à plusieurs reprises sur la question des tests génétiques, de la médecine prédictive et de la médecine personnalisée : audition de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), intervention lors de colloques, participation au Forum de Libération.

ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE

	2011	2012	2013
Cytogénétique			
Nombre total d'analyses	84 983	82 756	76 121
<i>par caryotype</i>	71 543	69 393	65 159
<i>par FISH (fluorescent in situ hybridization)</i>	13 440	13 363	10 962
Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)			
Nombre de diagnostics de maladies différentes disponibles	1 319	1 485	1 538
Nombre d'analyses réalisées	388 203	415 735	429 191
Puces à ADN (CGH array ou autres analyses)			
Nombre de dossiers rendus	10 104	12 133	13 960

L'activité des laboratoires de génétique postnatale est recueillie en collaboration avec Orphanet, le portail de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins coordonné par l'INSERM. L'analyse de ces données d'activité donne, au plan national, une vision quantitative et qualitative des actes de génétique.

Le caryotype est l'examen de cytogénétique le plus fréquent avec près de 65 000 examens réalisés en 2013. Les analyses d'hybridations *in situ* (FISH) sont souvent faites en complément (près de 11 000).

Les laboratoires français ont développé en 2013 des tests diagnostiques pour plus de 1 500 maladies différentes (selon la classification Orphanet). Trois indications, l'hémochromatose, la thrombophilie non rare et la spondylarthrite ankylosante représentent à elles seules plus de 40 % des analyses

réalisées. Cependant, la charge de travail pour ces tests est bien inférieure à celle de l'analyse de gènes complexes. Développer des tests diagnostiques pour les maladies génétiques, qui sont majoritairement rares voire très rares, peut se révéler très complexe notamment en termes d'interprétation du résultat. Ainsi, les laboratoires doivent être spécialisés et plus de 880 maladies (environ 60 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire en France.

En génétique moléculaire, l'activité de pharmacogénétique est particulière car il ne s'agit pas de tester des maladies mais d'étudier le lien entre les caractéristiques génétiques d'un individu et la réponse de l'organisme aux médicaments. Le nombre de tests proposés et d'analyses réalisées augmente. Il est important pour l'Agence de la biomédecine de suivre de près cette activité pour éviter le

développement de tests qui pourraient être sans intérêt et, inversement, pour s'assurer de l'accès aux tests utiles. La difficulté réside dans la validation du passage des tests utiles de la recherche à la routine.

En ce qui concerne les puces à ADN (*CGH array* ou autres analyses), la diversité des organisations complique le recueil des données. L'augmentation de l'activité correspond à la « démocratisation » de cet outil. La mise en place du second Plan maladies rares devrait accélérer cette tendance dans les prochaines années.

Les autorisations, agréments et contrôles

AVIS, AGRÉMENTS ET AUTORISATIONS EN AMP ET DIAGNOSTIC DÉLIVRÉS EN 2013

Agréments de praticiens	331
Diagnostic préimplantatoire	6
Génétique	325
CPDPN	4
CDPI (renouvellement d'un centre autorisé)	1
Avis sur autorisations d'activité	108
Assistance médicale à la procréation	30
Diagnostic prénatal	16
Génétique	62

L'Agence de la biomédecine a reçu en 2013 un nombre important de demandes d'agrément ou de renouvellement d'agrément en génétique en raison de l'arrivée à échéance des agréments délivrés pour cinq ans dès la publication du décret du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques.

Rappels

La demande de diagnostic préimplantatoire associé à un typage HLA, qui émane d'un couple, est adressée par le CPDPN qui le suit à l'Agence de la biomédecine. Celle-ci l'autorise, au cas par cas, si la situation du couple le justifie. Elle s'appuie sur son conseil d'orientation pour rendre sa décision. Le décret du 22 décembre 2006 précise les conditions de réalisation de ce diagnostic, notamment le rôle de l'Agence.

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

Activités cliniques d'AMP

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

Activités biologiques d'AMP

- a) Préparation et conservation du sperme en vue d'une insémination artificielle
- b) 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.
- c) Recueil, préparation, conservation et mise à disposition du sperme en vue d'un don
- d) Préparation, conservation et mise à disposition d'ovocytes en vue d'un don
- e) Conservation à usage autologue de gamètes et tissus germinaux [en application de l'article L. 2141-11]
- 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

- 1) Les analyses de cytogénétique, y compris les examens moléculaires appliqués à la cytogénétique
- 2) Les examens de génétique moléculaire
- 3) Les examens en vue du diagnostic de maladies infectieuses

- 4) L'échographie obstétricale et fœtale à visée diagnostique effectuée en raison d'un risque avéré d'anomalie fœtale
- 5) Les autres techniques d'imagerie fœtale à visée diagnostique

Activités de DPI

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

Activités de génétique

- 1) Les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire
- 2) Les analyses de génétique moléculaire



AUTORISATIONS INDIVIDUELLES EN AMP ET DPI DÉLIVRÉES EN 2013	
Déplacements d'embryons	5
Importations ou exportations de gamètes	41
DPI associé à un typage HLA	
Autorisations délivrées en 2012	4
Nombre total d'autorisations depuis le décret du 22 décembre 2006	30

Inspection

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

Ainsi, la mission d'inspection de l'Agence a inspecté en 2013, accompagnée d'un inspecteur de l'ARS concernée, 14 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et 2 centres de diagnostic préimplantatoire avant le renouvellement de leurs autorisations. À l'inverse, elle a accompagné les inspections par les ARS de 13 centres d'AMP de 4 laboratoires ayant des activités de génétique constitutionnelle et d'un laboratoire autorisé en diagnostic prénatal pour l'examen des marqueurs sériques maternels.

L'Agence a également établi **la synthèse des 24 rapports d'inspection des activités d'AMP** transmis par les ARS en 2013, synthèse disponible sur www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels <AMP> Synthèse des rapports de contrôle et d'inspection relatifs aux activités d'AMP À l'occasion de ce travail et afin d'établir un bilan d'ensemble, l'Agence a analysé la totalité des inspections réalisées de 2009 à 2013 dans le cadre des directives nationales d'orientation des inspections-contrôles. Ce bilan est présenté ci-après en encadré.

Parallèlement, l'Agence a instruit 30 dossiers d'autorisation d'activités d'AMP, 16 de diagnostic prénatal, un de diagnostic préimplantatoire, 62 de génétique constitutionnelle pour rendre un avis aux ARS.

Comme chaque année a eu lieu à l'Agence de la biomédecine une réunion d'information et de concertation avec les ARS sur les thèmes de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines.

En janvier 2013, l'Agence a organisé en collaboration avec l'École des hautes études en santé publique (EHESP) **une formation** de trois jours à l'inspection des activités de génétique constitutionnelle à l'intention des inspecteurs des ARS, sur la base du guide d'inspection de ces activités qu'elle a mis à leur disposition. Cette formation a été reconduite en février 2014. L'Agence a également organisé une journée de formation complémentaire à destination des agents de l'ARS d'Île-de-France pour l'inspection des activités d'AMP.

Après l'AMP de 2009 à 2012, puis la génétique constitutionnelle en 2013 et 2014, ces formations à l'inspection des activités se poursuivront les années à venir sur les thèmes du diagnostic prénatal puis de la greffe d'organes.

En 2013, l'Agence a également élaboré et diffusé sur son site internet **un guide d'inspection des activités** de diagnostic prénatal par l'examen des marqueurs sériques maternels (www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels <DPN> Référentiels d'inspection et grilles d'instruction).



Bilan des inspections des activités d'AMP de 2009 à 2013

L'inspection des activités d'AMP figurait jusqu'en 2013 dans les directives nationales d'orientation des inspections-contrôles des ARS. Elle doit maintenant entrer en routine dans le programme régional d'inspection.

La synthèse de la totalité des rapports d'inspection transmis à l'Agence de la biomédecine par les ARS entre 2009 et 2013 a montré que :

- 56 des 92 laboratoires de biologie médicale ayant uniquement une activité de préparation de sperme en vue d'une insémination artificielle ont été inspectés, soit 61 %;
- 98 des 113 centres d'AMP ont été inspectés, soit 87 %. Ils se décomposent en 44 établissements privés à but lucratif, 2 établissements privés d'intérêt collectif (ESPIC), 52 établissements de santé publics dont le laboratoire de biologie de la reproduction est parfois privé. La mission d'inspection de l'Agence de la biomédecine a accompagné 55 de ces inspections, soit 56 %.

Ces activités devraient être inspectées tous les deux ans (R. 2141-33 du CSP) mais il semble que cette obligation ne puisse être respectée sur le terrain, compte tenu des capacités d'inspection des ARS.

Les principales difficultés constatées portent sur la coordination clinicobiologique et la qualité du dossier médical commun qui doivent être améliorées.

Au niveau des laboratoires, la maintenance et la métrologie devront être accréditées par le Comité français d'accréditation (COFRAC) sur la norme EN ISO 15189 désormais obligatoire.

La cryoconservation est l'activité qui fait le plus souvent l'objet de non conformité à la réglementation et aux bonnes pratiques, que ce soit le volume des locaux, l'information des échantillons biologiques (registres, étiquetage, consentements, cartographie des cuves, etc.), leur sécurité ainsi que celle du personnel. La vitrification est une avancée technique importante mais elle a un coût financier, en formation et en organisation. Les besoins en cryoconservation augmentent en volume mais surtout en spécificités pour l'AMP

en contexte viral, les dons d'embryons en vue d'accueil, la conservation autologue en vue de la préservation de la fertilité.

Les inspections et l'accréditation, tout comme l'évaluation, sont des outils importants pour l'amélioration de ces activités.

Appui aux inspections des activités par les ARS

L'Agence de la biomédecine régule les champs de l'assistance médicale à la procréation (AMP), du diagnostic prénatal (DPN) et de la génétique constitutionnelle dont les activités sont autorisées par les agences régionales de santé (ARS).

La régulation passe par un appui aux ARS dans leurs missions d'autorisation et d'inspection des établissements de santé et des laboratoires qui mettent en œuvre ces activités.

L'avis de l'Agence de la biomédecine est réglementairement demandé par les ARS sur tous les dossiers d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces activités. En cas d'évaluation en vue d'un renouvellement d'autorisation tacite, un contact technique peut être pris entre les services d'inspection des ARS et de l'Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine publie sur son site internet les autorisations transmises par les ARS (www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels <AMP> Autorisation des centres).

La mission d'inspection de l'Agence de la biomédecine met à la disposition des ARS des guides d'inspection des activités d'AMP, de génétique constitutionnelle et de diagnostic prénatal ainsi que des grilles d'instruction des dossiers de demande d'autorisation.

Lorsqu'un nouveau guide est mis en place, une formation est organisée à l'intention des médecins et pharmaciens inspecteurs des ARS.

La mission d'inspection de l'Agence accompagne, s'ils le souhaitent, les inspecteurs des ARS lors de leurs premières inspections d'activité.

L'Agence participe par ailleurs à des réunions techniques organisées par les ARS sur des questions stratégiques ou de planification ou sur des cas signalés nécessitant concertation, audit ou inspection.

Enfin, l'Agence organise chaque année à l'intention des ARS une réunion d'information et de concertation sur les thèmes de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines et anime un réseau de référents régionaux proposés par les ARS.

L'appel d'offres « recherche »

Depuis la première édition en 2006 de l'appel d'offres de recherche dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et du diagnostic génétique,

un total de 126 projets ont été financés (sur 310 soumis), pour un montant de 3,2 M€ (400 k€ par an).

THÈMES DE L'APPEL D'OFFRES ET NOMBRE DE PROJETS REÇUS ET FINANCÉS EN 2013		
THÈMES	PROJETS SOUMIS	PROJETS RETENUS
1) Sciences humaines, économiques et sociales	13	3
2) Sécurité et qualité des pratiques	6*	0
3) Amélioration des techniques, méthodes et pratiques	37*	9
4) Qualité des gamètes	8	2
5) Préservation de la fertilité	5	1
Total	68*	15

* Un projet relève à la fois des thèmes 2 et 3.

Soixante-huit projets ont été reçus en 2013, en très nette augmentation par rapport à l'année précédente (41). Quinze projets ont été retenus, comme en 2012, pour des financements allant de 12 000 à 30 000 €. En 2013, le comité médical et scientifique a décidé d'ajouter un thème concernant la préservation de la fertilité. Sur les cinq projets déposés dans ce thème, un a été retenu.

Cent sept experts ont été sollicités pour évaluer les projets soumis (59 en 2012).

La liste et les résumés des projets subventionnés depuis 2006 sont disponibles sur le site de l'Agence (www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels < Recherche < Projets de recherche financés par l'Agence).

L'ENCADREMENT DE 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 l'embryon humain et sur les cellules souches embryonnaires issues d'un embryon humain, ainsi que les autorisations de conservation de ces cellules souches embryonnaires et embryons et les autorisations d'importation ou exportation de ces cellules souches embryonnaires à des fins de recherche. Elle assure également le suivi, l'évaluation et le contrôle de ces recherches.

Interdite par les lois de bioéthique successives, la recherche sur l'embryon humain, les cellules souches embryonnaires humaines et les lignées de cellules souches pouvait faire l'objet d'autorisations délivrées à titre dérogatoire par l'Agence de la biomédecine. La loi du 6 août 2013 a remplacé ce régime juridique par celui de l'autorisation sous conditions.

L'article L. 2151-5 du CSP précise les conditions d'autorisation d'un projet de recherche :

- la pertinence scientifique de la recherche est établie ;
- la recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale ;
- en l'état des connaissances scientifiques, cette recherche ne peut être menée sans

recourir à des embryons humains ou des cellules souches embryonnaires humaines ;

- le projet de recherche et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines.

Ces recherches ne peuvent être menées qu'à partir d'embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP) et qui ne font plus l'objet d'un projet parental. Le consentement du couple, dûment informé des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou de leur destruction, est recueilli à deux reprises, à trois mois d'écart. Les embryons concernés peuvent être surnuméraires, de qualité insuffisante pour un transfert *in utero* ou porteurs de l'anomalie grave recherchée dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire.

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, éventuellement révélé par une inspection, elle peut la suspendre ou la retirer.

Les autorisations et contrôles

Depuis la publication du décret du 6 février 2006 fixant le cadre réglementaire des autorisations, l'Agence instruit les dossiers de demande et délivre toutes les autorisations relatives à la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines.

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 (composition donnée en annexe), qui examine la pertinence scientifique des projets soumis. 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 prévues pour cette recherche.

Seule autorité compétente pour le contrôle des activités de recherche sur l'embryon humain 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 souches embryonnaires humaines (CSEh) détenus par les établissements et organismes à des fins de recherche (article R. 2151-11 du CSP). 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 www.agence-bio-medecine.fr, site des professionnels < Recherche < Études et recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.



AUTORISATIONS

En 2013, l'Agence a autorisé 5 nouveaux protocoles de recherche. Elle a également accueilli 3 demandes de renouvellement, ainsi qu'une demande de modification substantielle d'un protocole déjà autorisé.

Au 31 décembre 2013, 235 décisions avaient été rendues, dont 210 autorisations : 128 concernent des protocoles de recherche (69 protocoles autorisés et 13 modifications substantielles), 32 autorisations de conservation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche et 54 autorisations d'importation de lignées de cellules souches embryonnaires humaines. En outre, 27 autorisations de renouvellement de protocole de recherche et 13 autorisations de renouvellement de conservation à des fins de recherche ont été accordées afin de permettre aux équipes de poursuivre leur recherche.

Les décisions motivées d'autorisation de protocoles de recherche sont publiées au Journal officiel.

DÉNOMBREMENT DES DÉCISIONS RENDUES DU 1^{ER} SEPTEMBRE 2004 AU 31 DÉCEMBRE 2013

	DÉCISIONS / ARRÊTÉS	AUTORISATIONS	REFUS	RETRAITS	PROTOCOLES DE RECHERCHE	CONSERVATION	IMPORTATION
1 ^{er} sept. 2004 → 6 fév. 2006 ⁽¹⁾	44	40	4	-	17 autorisations	9	14
6 fév. 2006 → fin 2012	171	150	8	13	47 autorisations + 12 modifications substantielles + 24 renouvellements + 2 prorogations	19 +11 revlts	35
2013	20	20	0	0	5 autorisations + 1 modification substantielle + 3 renouvellements	4 +2 revlts	5
Total	235 dont 191 Agences	210 dont 170 Agences	12	13	69 protocoles (dont 12 sur l'embryon); + 13 modifications substantielles + 27 renouvellements + 2 prorogations	32 autorisations +13 revlts	54 autorisations

1 Dispositif transitoire de délivrance des autorisations par les ministres chargés de la santé et de la recherche, reposant sur un comité *ad hoc*.

LES PROTOCOLES DE RECHERCHE AUTORISÉS EN 2013

ÉQUIPE DE RECHERCHE	DATE DE L'AUTORISATION	TITRE DU PROTOCOLE DE RECHERCHE
Marc Peschanski Christelle Monville INSERM UMR 861, Evry	11/02/2013	Etude des rôles physiopathologiques de la protéine APC (<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>) à l'aide de CSEh.
Jean-François Mayaux Sanofi	11/02/2013	Utilisation de CSEh et de cellules dérivées pour la génération d'un modèle de syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson et de l'enfant) et la recherche de nouveaux médicaments.
Gilles Duverlie* Université de Picardie Jules Verne, Amiens	13/07/2013	Différenciation de la lignée de cellules souches embryonnaires humaines H9 pour l'étude de la permmissivité des hépatites humaines.
Laurent David CHU de Nantes	13/07/2013	Etude de la caractérisation de la pluripotence chez les cellules pluripotentes humaines.
Julie Kerr-Conte INSERM U859, Lille	13/07/2013	Développement de la technologie permettant d'établir des cellules souches embryonnaires humaines pluripotentes induites destinées à des recherches sur la modélisation de diabète de type 2.

* Le demandeur a indiqué renoncer à mettre en œuvre le protocole de recherche et en conséquence il a été mis fin à l'autorisation par décision de la directrice générale de l'Agence le 30 avril 2014.

INSPECTION

Pour mémoire, les inspections permettent, conformément à l'article R. 2151-2 du CSP :

- d'apprécier la conformité du projet aux autorisations délivrées (recherche, conservation, importation) ;
- de faire le point sur les conditions matérielles et techniques du projet (personnels, locaux, équipements et matériels, procédés, techniques, etc.) ;
- d'apprécier les moyens et dispositifs garantissant la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons et des cellules souches embryonnaires humains ;

- de faire le point sur les résultats scientifiques et les éventuelles difficultés rencontrées.

L'inspection sur place a lieu dans l'année suivant le démarrage du projet, à l'occasion d'une demande de renouvellement ou lorsqu'une difficulté est apparue.

Pour assurer l'expertise scientifique des contrôles, le médecin inspecteur s'adjoint les compétences d'un scientifique expérimenté dans le domaine de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines.

La mission d'inspection de l'Agence de la biomédecine a mené 10 inspections de projets de recherche en 2013 et instruit 4 dossiers de demandes d'autorisation quant aux conditions matérielles et aux aspects techniques.

Le point sur quelques faits marquants

Rappels

Une **cellule souche** se définit par ses propriétés de prolifération, de multipotence ou pluripotence et d'autorenouvellement, ce qui lui confère la capacité de reconstitution d'un tissu après greffe in vivo.

Une **cellule pluripotente** est une cellule ayant la capacité de donner, après différenciation, l'ensemble des tissus d'un organisme excepté les annexes embryonnaires (placenta et cordon ombilical entre autres).

Les **cellules souches embryonnaires (CSE)** sont au sens strict des cellules souches présentes chez l'embryon, mais on désigne ainsi, dans l'usage courant, les lignées de cellules obtenues à partir de la masse interne du blastocyste.

Le **blastocyste** représente un stade précis du développement embryonnaire (5-6 jours), stade auquel on peut obtenir les cellules souches embryonnaires.

Les **cellules souches adultes (CSA)** sont présentes dans la majorité des tissus en faible quantité (1 pour 100 000 cellules). Leur potentiel est restreint par rapport aux CSE : elles sont multipotentes, et non pas pluripotentes, et ont un faible potentiel de multiplication.

Les **progéniteurs/précurseurs** désignent les cellules filles des cellules souches, faiblement multipotentes. Ils sont souvent confondus avec les cellules souches adultes. Ils font l'objet de nombreux essais cliniques.

Les **cellules différenciées** sont des cellules spécialisées dans une fonction tissulaire précise. Elles représentent le stade terminal de la différenciation.

Les **cellules iPS (induced Pluripotent Stem cells)**, ou cellules souches pluripotentes reprogrammées, sont des cellules adultes différenciées dans lesquelles l'expression de gènes responsables du maintien de la pluripotence entraîne la reprogrammation en cellules souches pluripotentes, ayant les mêmes attributs que des CSE.

Les Journées de l'Agence de biomédecine, qui ont lieu tous les deux ans, sont l'occasion de faire le point sur son activité ou sur les domaines qu'elle traite sous l'angle d'un thème qui les rassemble. Celui des Journées 2013 (page 47) s'intitulait « singularité, diversité et similitude ».

Les termes de diversité et similitude s'appliquent particulièrement bien à la problématique des cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) et de l'embryon humain et à

leur champ d'application dans le domaine de la médecine. Ils sous-tendent beaucoup des explorations expérimentales qui ont mobilisé les chercheurs ces dernières années dans le domaine et, plus récemment, dans celui d'autres cellules souches pluripotentes. Trois sessions ont donc permis de développer ces approches en faisant état des avancées les plus marquantes dans le domaine de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires :

- 1. La diversité des cellules souches à la lumière des nouvelles techniques d'analyse.**
- 2. Quels organes, quels tissus à partir des cellules souches ?**
- 3. Les mécanismes d'empreinte parentale et d'inactivation du chromosome X chez l'embryon humain, animal et dans les cellules souches embryonnaires humaines.**

Par ailleurs, une conférence de presse en préambule aux journées était en partie consacrée au bilan de la recherche sur les CSEh et l'embryon humain en France. Un point complet a été réalisé par la directrice générale de l'Agence, et par le Professeur John de Vos, chercheur français basé à Montpellier qui consacre depuis plusieurs années son activité de recherche à certains aspects des CSEh.

Pour garder ces trois termes de « singularité, diversité et similitude » comme fil conducteur, rappelons que la pluripotence est, par définition, un excellent exemple d'une diversité potentielle, celle qu'ont par exemple les CSEh de se différencier en toutes sortes de tissus ; mais pour que la légitimité des essais cliniques utilisant les précurseurs dérivés des cellules souches embryonnaires actuellement en cours soit fondée, encore faut-il démontrer la similitude entre les cellules différenciées à partir de cellules souches embryonnaires (et plus généralement pluripotentes) et les cellules primaires des tissus de l'organisme lui-même. De même, comme il est développé ci-dessous, jusqu'à quel point les mini-organes formés *in vitro* spontanément par les cellules souches pluripotentes – une recherche emblématique de cette année 2013 – peuvent-ils être considérés comme représentatifs des organes qui fonctionnent dans l'organisme *in vivo* ?

Ces deux termes « diversité et similitude » se déclinent aussi au sein même des populations de cellules souches pluripotentes, dont la diversité a été bien révélée ces dernières années ; cette dernière est à l'origine d'une question primordiale pour l'activité de délivrance des autorisations de recherche : CSEh et iPS (*induced Pluripotent Stem cells*) sont-elles deux populations identiques et donc interchangeables ? La loi précise en effet qu'une autorisation ne peut être accordée que si les travaux ne peuvent être effectués à partir d'autres types de cellules souches que les CSEh. Les réponses à cette question de l'identité des CSEh et des iPS, explorée dès la découverte de ces dernières en 2007, sont un prérequis essentiel pour envisager dans le futur une application des dérivés des cellules iPS en thérapeutique. Mais on se heurte à une question particulièrement ardue : sur quels critères conclut-on que deux populations cellulaires sont similaires (voire identiques) ? Sur la similitude des réseaux moléculaires à l'œuvre dans la cellule, ou celle des fonctions que ces cellules sont capables d'exercer *in vitro* et surtout *in vivo*, indépendamment des voies de signalisation mises en œuvre, ou encore sur celle des risques que l'on doit anticiper ? Les avancées technologiques de ces deux dernières années ont certainement permis de disséquer de façon très approfondie les réseaux moléculaires à l'œuvre dans les deux types de cellules pluripotentes, de les comparer à ceux d'autres types de cellules souches et de les appliquer à l'analyse de cellules uniques. Mais l'analyse de la fonction des cellules (et donc du risque que leur utilisation engendre) souffre de la difficulté à concevoir des systèmes précliniques adaptés à l'exploration du comportement de cellules humaines.

Ces différentes questions ont été débattues par les chercheurs invités à présenter leurs résultats et à éclairer les participants sur ce que représentait pour eux l'application de ces termes de diversité et similitude aux cellules souches pluripotentes.

1 DIVERSITÉ ET SIMILITUDE DANS LES POPULATIONS DE CELLULES PLURIPOTENTES

La première session comprenait trois interventions, toutes trois consacrées à l'exploration de la diversité des cellules souches pluripotentes, celles de Laurent David, John De Vos et Pierre Savatier (ces trois chercheurs sont par ailleurs titulaires d'une autorisation de recherche sur les CSEh). Tous trois ont développé une notion aujourd'hui bien établie : il n'y a pas un mais plusieurs types de pluripotence, distinguables par l'étendue du potentiel de différenciation, et donc les réseaux de gènes et de protéines mis en jeu. Deux types de stratégies expérimentales ont permis de le démontrer : d'une part l'exploration de la fonction des différentes cellules souches pluripotentes de souris (cet animal permet une analyse *in vivo* très approfondie de la fonction des cellules) et, d'autre part, l'analyse moléculaire de cellules uniques, chez l'homme comme chez la souris.

Pierre Savatier a rappelé que les cellules souches embryonnaires des différentes espèces – souris, homme, singe, lapin – ne se comportaient pas du tout de la même façon, même si toutes pouvaient être qualifiées de « pluripotentes ». Les CSE de souris se distinguent par plusieurs degrés de pluripotence. Certaines CSE dites « naïves » (virginales), issues de la masse interne du blastocyste, ont un potentiel de régénération tissulaire très complet (y compris vers les lignées germinales), dont témoigne leur participation à tous les tissus après leur injection dans des blastocystes hôtes qui se développent en des souriceaux chimères viables. D'autres CSE, issues de l'épiblaste d'embryons plus tardifs, ont un potentiel déjà « amorcé » (*primed*), c'est-à-dire qu'elles sont en quelque sorte déjà « prédifférenciées » dans une des grandes voies de différenciation. Les CSE d'homme et de singe ne sont pas de type « naïf » mais de type « amorcé ». Or il est frappant de constater que les cellules reprogrammées (iPS) réexpriment le degré

de pluripotence (naïf ou amorcé) caractéristique des CSE de l'espèce utilisée (on obtient des iPS murines naïves et des iPS humaines amorcées). P. Savatier a ensuite expliqué à quoi correspondaient ces différences en termes de réseaux moléculaires. Une question sous-jacente constitue son thème de recherche : peut-on passer d'un état pluripotent amorcé à un état de pluripotence « naïve » ? Ce n'est pas qu'une question théorique, car la disponibilité de CSE naïves pourrait avoir des conséquences importantes en termes d'application médicale, dans la mesure où les CSE naïves sont beaucoup plus stables, plus homogènes, plus aptes à se différencier dans tous les lignages et plus facilement dissociables (ce qui faciliterait les manipulations génétiques comme les corrections de mutations). Si cette commutation CSE amorcées vers naïves est faisable chez la souris, c'était jusqu'à maintenant quasiment impossible chez l'homme, mais l'objet de recherches actives. Pierre Savatier a expliqué que son équipe avait récemment réussi à conférer à des CSEh « amorcées » un potentiel de type naïf. Depuis, plusieurs articles ont été publiés en 2013-2014, confirmant que l'on pouvait obtenir des CSE humaines ayant les propriétés dites « naïves » proches de celles de CSE murines.

Laurent David et John De Vos ont discuté pourquoi il est si difficile de conclure à l'identité stricte entre deux types de cellules, par exemple CSEh et iPS, puisque c'est un exemple emblématique et pour lequel la réponse doit être nuancée. La précision des techniques d'analyse moléculaire actuelles – techniques dites « à haut débit », permettant l'analyse automatisée de multiples paramètres – a eu un rôle décisif ces deux dernières années. Ces avancées ont permis notamment l'analyse de milliers de cellules individuelles d'une même population (une prouesse technique typique des avancées techniques récentes), qui a révélé une hétérogénéité importante. Par exemple, au sein de la population des lignées H1 ou H9 (les premières lignées de CSEh, dérivées en 1998), ou toute autre lignée, les cellules sont loin d'être strictement identiques même si chacune est pluripotente : les différences

concernent les caractéristiques moléculaires et épigénétiques, mais aussi les éventuelles anomalies génétiques. On comprend mieux, dès lors, certaines contradictions dans les conclusions de différentes études comparant CSEh et iPS – qu'expliquent en partie l'hétérogénéité et le faible nombre des lignées utilisées, la qualité des contrôles et certaines critiques technologiques – et, d'autre part, l'impossibilité d'affirmer l'identité des CSEh et des iPS, même si une grande similitude existe et que leur pluripotence ne fait aucun doute. C'est pour cette raison qu'il est important, aux yeux des deux orateurs, de poursuivre les recherches sur ces 2 types cellulaires, sans *a priori*. Parmi les critères de comparaison particulièrement importants dans une perspective thérapeutique, un effort particulier est fait par plusieurs équipes pour analyser, à l'échelon unicellulaire, les altérations génétiques dans les deux types de cellules souches pluripotentes : celles qui sont directement imputables au processus de reprogrammation (concernant les iPS uniquement) et celles qui émergent en culture dans les CSEh et les iPS. Ces connaissances sont indispensables pour une meilleure sécurité d'utilisation des cellules dans une perspective thérapeutique. Elles le sont aussi pour une meilleure maîtrise du processus de

reprogrammation en iPS, aujourd'hui encore aléatoire et peu maîtrisé, et qui, de ce fait, rend l'utilisation de CSEh de référence indispensable dans les études sur les iPS. Cette question de l'émergence d'une instabilité génétique dans les cellules pluripotentes est l'objet du protocole développé par l'équipe de John De Vos autorisé par l'Agence en 2014.

Un autre exemple de l'intérêt de l'analyse de cellules individuelles qui a été souligné est la comparaison possible de CSEh et de cellules individuelles issues de l'embryon humain (blastomères de morula, ou cellules de blastocyste) ; cette approche peut conduire à déterminer la similitude moléculaire entre des cellules primaires d'embryons et des CSEh, confortant le caractère « physiologique » de ces dernières. Une telle analyse permettra également d'identifier des signatures moléculaires précises des cellules de l'embryon préimplantatoire à différents stades de son évolution, avec comme application possible le développement de marqueurs de la qualité des embryons issus de fécondations *in vitro*. Deux équipes françaises autorisées par l'Agence développent une recherche sur ce thème.



2 FORMATION DE MINI-ORGANES *IN VITRO* PAR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES : RÉPLICATION D'UN PROCESSUS EMBRYONNAIRE D'ORGANOGENÈSE ?

Un autre fait marquant de ces deux dernières années, et en particulier 2013, est la progression des recherches sur les capacités qu'ont les cellules souches pluripotentes à s'organiser spontanément en 3D, reproduisant peu ou prou dans une boîte de culture la complexité des interactions entre différentes populations cellulaires, qui sont à la base de l'organogenèse (c'est-à-dire de la constitution des organes au cours de l'embryogenèse) *in vivo*. Si, par leur pluripotence, les CSEh (ou les iPS) sont capables de se différencier en précurseurs tissulaires variés susceptibles d'être un jour utilisés en thérapie cellulaire, les approches récentes exploitent ce potentiel d'organogenèse pour créer – à partir de ces mêmes cellules pluripotentes – l'organe entier dans sa structure tridimensionnelle et sa complexité. L'hypothèse est que les cellules ont, dans leur programme intrinsèque, non seulement l'information nécessaire à la différenciation en différents types cellulaires, formant les différents tissus lors de la vie embryonnaire (par exemple ectoderme et neurectoderme, ou endoderme et mésoderme), mais aussi l'information permettant une organisation spatiale tridimensionnelle ordonnée (couche stratifiée, cupules ou vésicules, etc.) de ces différents types cellulaires, qui facilite les interactions réciproques et conduit au façonnement d'un organe.

Cela justifiait qu'une session soit consacrée aux avancées dans ce domaine.

Les deux exemples qui ont été développés sont ceux de la rétine (Muriel Perron) et de la glande thyroïde (Sabine Costagliola). Muriel Perron – qui travaille elle-même sur l'ontogenèse rétinienne chez la souris – a décrit les travaux de l'équipe japonaise de Y. Sasai (Riken institute, Kobe, Japon) qui a montré que des CSE (murines) cultivées dans un substrat gélatineux protéique sont capables de s'auto-organiser spontanément *in vitro* en sphères au sein desquelles se forment des structures tridimensionnelles similaires dans leur forme et leur polarité aux vésicules puis aux cupules optiques observées *in vivo* au cours de l'embryogenèse. Une stratification s'opère et tous les types majeurs rétinien différenciés sont détectés (photorécepteurs et épithélium pigmenté). On peut rêver de rétines synthétiques humaines, source de cellules transplantables chez les patients. La même démarche prévaut dans l'exemple de la glande thyroïde qui se forme à partir de l'endoderme. Sabine Costagliola a décrit comment elle a obtenu, à partir de CSEh, des follicules épithéliaux organisés et polarisés en 3D, permettant donc la sécrétion de thyroglobuline, précurseur des hormones thyroïdiennes (la sécrétion de cette protéine est tributaire de la structuration en follicules). Ces structures, greffées chez une souris hypothyroïdienne, ont permis de restaurer des taux normaux d'hormones thyroïdiennes. Les deux exposés ont bien mis en valeur l'importance d'une connaissance approfondie de l'embryologie pour aborder ces questions, la formation des tissus étant un processus embryonnaire.

Depuis ces journées de l'Agence, de très nombreux autres exemples ont été publiés, dont en particulier le foie, le cerveau, le rein et l'intestin, montrant la pertinence de cette thématique¹. Cette « auto-organisation » est particulièrement remarquable dans le cas du cortex cérébral : dans des conditions définies, les CSEh s'organisent en agrégats dans lesquels on peut reconnaître différentes structures caractéristiques du cortex et aussi, de façon remarquable, plusieurs « régions » – cerveau antérieur, médian et postérieur – et, dans ces régions, des marqueurs de structures fines, comme l'hippocampe ou encore les plexus choroïdes ou la rétine. Un autre exemple est celui de la formation à partir de CS pluripotentes humaines, d'agrégats reproduisant en culture l'organisation typique du foie en travées d'hépatocytes, de canalicules biliaires, de structures vasculaires et d'une matrice de tissu conjonctif. Greffés dans le mésentère chez la souris, ces agrégats se connectent au système vasculaire général et exercent efficacement une fonction de détoxification.

Il est probable que ces approches auront une importance considérable dans le futur : (1) pour comprendre les étapes qui président au développement normal des organes *in vivo*, et donc en déduire les conditions permettant de les dupliquer *in vitro* ; (2) pour appréhender les mécanismes précis des anomalies du développement secondaires à des anomalies génétiques ; (3) enfin, en thérapeutique, s'il s'avère que ces organoïdes sont fonctionnels, ou capables de croître *in vivo* une fois implantés.

Un troisième exposé complétait cette session : il traitait « d'ingénierie » applicable à la transplantation, plus que de celle de la formation *de novo* d'un organe. Il est maintenant avéré que la seule greffe de précurseurs tissulaires spécifiques différenciés de cellules souches pluripotentes sera inefficace et qu'il est nécessaire d'avoir une structure « d'accueil ». Le Pr D. Franco a fait une analyse de la littérature concernant l'utilisation de matrices d'organes donc physiologiques. Celles-ci consistent en une trame de matrice extracellulaire que l'on obtient après la dissolution des cellules et qui dessine le « squelette » de l'organe, sous la forme des ramifications vasculaires et des limites des compartiments cellulaires. L'idée est ensuite de compléter ces matrices avec des précurseurs tissulaires spécifiques issus de la différenciation de cellules souches sélectionnées (CSEh, cellules mésenchymateuses, cellules vasculaires). Plusieurs exemples d'organes décellularisés reconstitués existent dans la littérature concernant des organes simples (cornée, trachée, bronches) ou complexes (cœur, foie), et D. Franco a développé particulièrement les essais sur le foie, en insistant sur les verrous qui devront être levés avant une éventuelle application à l'homme.

1. Lancaster MA, et al. Nature 2013 ; 501 : 373-9 ; Takebe T, et al. Nature 2013 ; 499 : 481-4. Takasato M, et al. Nat Cell Biol 2014 ; 16 : 118-26. Xia Y, et al. Nat Cell Biol 2013 ; 15 : 1507-15. Sato T and Clevers H. Science 2013 ; 340 : 1190-4.

3 SINGULARITÉ DE LA RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE CHEZ L'EMBRYON ET SIMILITUDE AVEC LA RÉGULATION DANS LES CSEH : EXEMPLES DE L'EMPREINTE PARENTALE ET DE L'INACTIVATION DU CHROMOSOME X

Une des préoccupations des scientifiques travaillant dans le domaine des cellules souches pluripotentes est de toujours confronter les résultats obtenus *in vitro* avec ce que l'on sait du processus physiologique *in vivo*; or le processus d'embryogenèse humaine est particulièrement difficile à appréhender en raison (1) de sa complexité et de deux processus qui lui sont uniques : d'une part la régulation de l'inactivation du chromosome X, d'autre part le processus de l'empreinte parentale; (2) de la rareté des cellules et des difficultés techniques liées à leur analyse.

Progressivement, les progrès techniques permettent d'aborder ces questions : l'analyse maintenant possible de cellules individuelles d'embryons humains, ou l'organogenèse *in vitro* à partir de CSEh qui permet de mimer les premières étapes du développement de certains organes. Il faut aussi rapporter les progrès de notre compréhension – chez l'homme – des processus de l'inactivation du chromosome X et de l'empreinte parentale. Ces deux processus font intervenir des modifications épigénétiques réversibles, qui s'effacent puis s'installent à nouveau à diverses étapes du développement embryonnaire. De plus, il n'y a aucune similitude dans la régulation de ces deux processus chez l'homme et la souris, ce dernier modèle ne pouvant se substituer à l'analyse des cellules humaines.

Le processus d'inactivation d'un chromosome X est un mécanisme de régulation épigénétique qui intervient uniquement dans les cellules femelles (XX), et ce chez tous les mammifères. Il permet d'égaliser l'expression des gènes présents sur le chromosome X dans les cellules femelles (deux chromosomes X) et mâles (un seul chromosome X). Ce processus se met en place très tôt au cours de l'embryogenèse femelle et fait intervenir notamment un ARN (Xist) qui couvre un des deux chromosomes X et l'empêche d'être transcrit. Si les étapes sont bien connues chez la souris, elles étaient presque inexplorées chez l'homme, en raison de difficultés techniques importantes. Deux équipes autorisées par l'Agence travaillent sur ce sujet en France et sont particulièrement performantes à l'échelon international, celles de Catherine Patrat (en collaboration avec Edith Heard) et de Claire Rougeulle. La première aborde cette question à partir d'embryons humains, la seconde à partir de CSEh.

Claire Rougeulle a montré que les lignées de CSEh sont très hétérogènes : très peu ont deux X actifs, certaines ont inactivé un X et la majorité sont dans un état intermédiaire instable, démontrant à nouveau que des CSEh par ailleurs toutes pluripotentes diffèrent pour ce qui est du processus d'inactivation de l'X, ce qui pourrait avoir des conséquences en biothérapie. Au cours de son exploration des mécanismes contrôlant cette instabilité, cette équipe a découvert un nouveau gène, appelé XACT, spécifique des cellules humaines et sélectivement exprimé dans les cellules pluripotentes; ce gène pourrait jouer un rôle dans les étapes précoces de la mise en place de l'inactivation propres à l'humain, soulignant ici encore qu'on ne peut pas extrapoler à l'homme des résultats obtenus dans d'autres espèces (souris).

Pour étudier la dynamique des changements épigénétiques au cours du développement embryonnaire humain en utilisant l'inactivation du chromosome X comme processus modèle, les équipes de E. Heard et C. Patrat développent des techniques sophistiquées d'imagerie comme l'a illustré Maud Borensztein. Ces techniques permettent de visualiser dans les cellules de l'embryon l'ARN Xist qui enveloppe le chromosome X qui est alors inactivé. En conséquence, les gènes situés sur ce chromosome sont « silencieux », ce que ces techniques permettent aussi de démontrer, puisque les transcrits (ARNm) de ces gènes ne sont plus détectés. L'équipe a obtenu des données très originales montrant que l'inactivation du chromosome X n'est pas achevée au stade de blastocyste chez l'homme, comme elle l'est chez la souris. D'autre part, le gène Xist est exprimé par les deux chromosomes X, ce qui est très différent de ce qui se passe chez la souris. Il existe donc des différences majeures entre les mammifères dans la mise en place de ce processus de compensation de dose du chromosome X durant l'embryogenèse précoce.

L'empreinte génomique parentale. Luisa Dandolo – chercheuse qui travaille depuis très longtemps sur les gènes de l'empreinte – a rappelé que chez les mammifères, le développement d'un embryon requiert la présence des deux génomes, maternel et paternel, qui n'ont pas le même rôle. Les expériences ont en effet bien montré que les embryons contenant deux génomes maternels ou deux génomes paternels ne se développent pas. Cela est dû à un phénomène, découvert il y a une trentaine d'années, appelé « **empreinte génomique parentale** ». Chez tous les mammifères, les génomes mâle et femelle qui se rencontrent dans l'œuf fécondé sont marqués d'une « empreinte ». Cette empreinte est due à un marquage épigénétique – méthylation de l'ADN ou modification des histones, apposé sur les chromosomes lors du développement des gamètes – qui contrôle la situation « on » ou « off » d'un gène et donc la synthèse de la protéine correspondante. Les défauts d'empreinte peuvent conduire à certaines maladies humaines (syndromes de Prader-Willi, d'Angerlman, de Silver-Russell, ou encore de

Beckwith-Wiedeman). Si la question se pose surtout lors du développement embryonnaire *in vivo*, les CSEh offrent un matériel unique pour analyser le rôle des gènes qui sont impliqués dans la méthylation de l'ADN et la régulation de l'empreinte. Il est également important de vérifier la « fidélité » et la pérennité de l'empreinte au cours des manipulations *in vitro* des cellules souches : que devient l'empreinte dans les cellules souches embryonnaires, dans les précurseurs qui en dérivent ? En écho à la question de la similitude entre CSEh et iPS évoquée ci-dessus, il est essentiel de s'assurer que dans le cas d'une reprogrammation d'une cellule différenciée en iPS, on rétablit toutes les marques épigénétiques caractéristiques d'une cellule souche pluripotente embryonnaire. Autant de questions auxquelles il faudra répondre si l'on veut envisager une utilisation sans risque des dérivés des cellules pluripotentes dans un contexte thérapeutique.

CONCLUSION

Les Journées de l'Agence 2013 ont parfaitement illustré à la fois la constante progression de nos connaissances dans ce domaine en pleine expansion que constitue la recherche sur les cellules souches pluripotentes et l'étendue du chemin à parcourir avant que ces cellules ne deviennent des produits thérapeutiques efficaces, ce qui reste incertain. C'est l'occasion de réaffirmer que plusieurs années – voire dizaines d'années – de recherche fondamentale seront nécessaires avant que cet objectif ne soit atteint. Une autre conclusion, qui découle directement de ce que les orateurs de ces journées ont illustré sur l'extrême hétérogénéité et diversité de ces cellules souches pluripotentes, est l'absence de « cellule souche universelle » et l'absolue nécessité – pour que les patients puissent un jour bénéficier d'applications thérapeutiques adaptées à leur pathologie – de préserver la diversité des outils cellulaires et de travailler en parallèle sur toutes les sources possibles de cellules souches pluripotentes. Ce point fait l'unanimité de la communauté scientifique.

Fidèles à la vocation des Journées de l'Agence, ces trois sessions dédiées à la recherche sur les CSEh et l'embryon humain ont rassemblé un public nombreux (plus de 200 personnes sur les 3 sessions), diversifié et soucieux de s'informer. L'Agence considère en effet qu'il est de première importance qu'une information vérifiée et complète sur les avancées scientifiques dans le domaine de la recherche sur l'embryon et les cellules souches dans leur diversité soit disponible. Ceci pour l'aider à faire comprendre les enjeux scientifiques à résoudre, mais aussi à faire accepter que la recherche sur les cellules souches ne puisse se traduire immédiatement en traitements efficaces.

Les retombées dans la presse ont été très importantes, avec en particulier un total de 84 articles publiés en deux vagues : plus de 30 dans un premier temps sur l'état de la recherche en France et le nombre de protocoles autorisés, données présentées par l'Agence à la conférence de presse des Journées, et plus de 50 dans un second temps, à l'occasion du vote de la loi sur la recherche sur l'embryon en juillet et reprenant les données chiffrées présentées aux Journées.

Forte de sa position centrale pour connaître, et faire connaître, les résultats obtenus par les chercheurs français du domaine, l'Agence pérennise cet effort d'information régulière et rigoureuse du citoyen dans le cadre de son contrat d'objectifs et de performance : en 2013, un travail de relations presse au long cours a été initié, ainsi qu'avec Universcience, et un plan d'action a été établi.

OP5



Publications originales parues en 2013 et émanant des travaux des équipes autorisées par l'Agence (revues exclues)

Fucoidan Promotes Early Step of Cardiac Differentiation from Human Embryonic Stem Cells and Long-Term Maintenance of Beating Areas. S.Hamidi, D.Letourneur, R. Aid-Launais, A. Di Stefano, **W. Vainchenker**, F. Norol, C. Le Visage. *Tissue Eng Part A*. 2014 Feb 14

Integration-deficient lentivectors: an effective strategy to purify and differentiate human embryonic stem cell-derived hepatic progenitors. G. Yang, K. Si-Tayeb, S. Corbineau, R. Vernet, R. Gayon, N. Dianat, C. Martinet, D. Clay, S. Goulinet-Mainot, G. Tachdjian, G. Tachdjian, D. Burks, L. Vallier, P. Bouillé, **A. Dubart-Kupperschmitt**, **A. Weber**. *BMC Biol*. 2013 Jul 19;11:86.

Embryonic stem cells neural differentiation qualifies the role of Wnt/B-Catenin signals in human telencephalic specification and regionalization. C. Nicoleau, C. Varela, C. Bonnefond, Y. Maury, A. Bugi, L. Aubry, P. Viegas, F. Bourgois-Rocha, **M. Peschanski**, **AL. Perrier**. *Stem Cells*. 2013 Sep;31(9):1763-74

Developmental changes in human megakaryopoiesis. O. Bluteau, T. Langlois, P. Rivera-Munoz, F. Favale, P. Rameau, G. Meurice, P. Dessen, E. Solary, H. Raslova, T. Mercher, N. Debili, **W. Vainchenker**, J. Thromb Haemost. 2013 Sep;11(9):1730-41

High throughput screening for inhibitors of REST in neural derivatives of human embryonic stem cells reveals a chemical compound that promotes expression of neuronal genes. J. Charbord, P. Poydenot, C. Bonnefond, M. Feyeux, F. Casagrande, B. Brinon, L. Francelle, G. Aurégan, M. Guillermier, M. Cailleret, P. Viegas, C. Nicoleau, C. Martinat, E. Brouillet, E. Cattaneo, M. Peschanski, M. Lechuga, **AL. Perrier**. *Stem Cells*. 2013 Sep;31(9):1816-28

mTOR-dependent proliferation defect in human ES-derived neural stem cells affected by myotonic dystrophy type 1. J.A. Denis, M. Gauthier, L. Rachdi, S. Aubert, K. Giraud-Triboult, P. Poydenot, **A. Benchoua**,

B. Champon, Y. Maury, **C. Baldeschi**, R. Scharfmann, G. Piétu, **M. Peschanski**, **C. Martinat**. *J Cell Sci*. 2013 Apr 15;126(Pt 8):1763-72

Side scatter intensity is highly heterogeneous in undifferentiated pluripotent stem cells and predicts clonogenic self-renewal. J.M. Ramirez, Q. Bai, M. Péquignot, F. Becker, A. Kassambara, A. Bouin, V. Kalatzis, M. Dijon-Grinand, **J. De Vos**. *Stem Cells Dev*. 2013 Jun 15;22(12):1851-60

Long-term functional benefits of epicardial patches as cell carriers. H. Hamdi, V. Planat-Benard, A. Bel, H. Neamatalla, L. Saccenti, D. Calderon, V. Bellamy, M. Bon, M.C. Perrier, C. Mandet, P. Bruneval, L. Casteilla, A.A. Hagège, **M. Pucéat**, O. Agbulut, **P. Menasché**. *Cell Transplant*. 2014 Jan;23(1):87-96.

XACT, a long noncoding transcript coating the active X chromosome in human pluripotent cells. C. Vallot, C. Huret, Y. Leseqque, A. Resch, N. Oudrhiri, **A. Bennaceur-Griscelli**, L. Duret, **C. Rougeulle**. *Nat Genet*. 2013 Mar;45(3):239-41

Differentiation from human pluripotent stem cells of cortical neurons of the superficial layers amenable to psychiatric disease modeling and high-throughput drug screening. C. Boissart, A. Poulet, P. Georges, H. Darville, E. Julita, R. Delorme, T. Bourgeron, **M. Peschanski**, **A. Benchoua**. *Transl Psychiatry*. 2013 Aug 20;3:e294

Conditional induction of Math1 specifies embryonic stem cells to cerebellar granule neuron lineage and promotes differentiation into mature granule neurons. R. Srivastava, M. Kumar, S. Peineau, Z. Csaba, S. Mani, **P. Gressens**, V. El Ghouzzi *Stem Cells*. 2013 Apr;31(4):652-65.

L'INFORMATION SUR LES NEUROSCIENCES

La loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique étend les compétences de l'Agence de la biomédecine en lui confiant la mission d'assurer une information permanente du Parlement et du Gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques dans le domaine des neurosciences. La loi prévoit par ailleurs que soit inclus, dans le rapport annuel d'activité de l'Agence, un chapitre concernant les « principaux développements des connaissances et techniques dans le domaine des neurosciences ».

Les neurosciences se définissent par l'étude du fonctionnement du système nerveux depuis les aspects les plus élémentaires : moléculaires, cellulaires et synaptiques jusqu'à ceux, plus intégratifs, qui portent sur les fonctions comportementales et cognitives. Elles constituent donc une vaste famille de disciplines de recherche, rassemblant des spécialités plus ou moins cliniques ou fondamentales, ces disciplines pouvant être extrêmement éloignées les unes des autres aussi bien au niveau des technologies que des méthodologies : l'éthologie et la neurobiologie moléculaire par exemple.

Au moment où cette nouvelle mission lui a été confiée, l'Agence ne disposait pas de l'expertise interne nécessaire pour la mener de façon satisfaisante : les neurosciences n'ont en effet aucun lien avec le prélèvement et la greffe, ainsi qu'avec les disciplines de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines et très peu avec la recherche sur l'embryon (quelques autorisations ont nécessité le recours à un évaluateur dans ces disciplines). Il s'agit par ailleurs d'un domaine vaste, multidisciplinaire et actuellement assez sensible.

En 2012, l'Agence a constitué un comité de pilotage composé d'experts français de haut niveau chargé de définir les deux à trois grands axes de réflexion autour desquels s'articulera le rapport annuel et de veiller à sa qualité. La production des synthèses est assurée par des groupes de travail constitués autour des axes définis. Les missions du comité de pilotage sont les suivantes :

- définir les différentes thématiques à aborder chaque année dans le rapport de l'Agence ;
- nommer un rapporteur du comité de pilotage pour chacun des thèmes définis et constituer un sous-groupe de travail ;
- discuter et fusionner les documents rédigés par les différents groupes de travail afin de produire un rapport final.

Le comité de pilotage est composé des experts suivants : Bernard Bioulac (professeur de neurosciences à l'université Bordeaux 2 - directeur de l'ITMO¹ Neurosciences entre 2009 et 2012); Marie-Germaine Bousser (chef du service de neurologie de l'hôpital Lariboisière - membre du CCNE); Alexis Brice (directeur de l'Institut du cerveau et de la moelle); Hervé Chneiweiss (directeur du laboratoire « Plasticité Gliale », Centre de psychiatrie et neurosciences); Anne Fagot-Largeault (professeur au Collège de France); Etienne Hirsch (directeur de l'ITMO Neurosciences); Olivier Oullier (professeur de neurosciences à l'université d'Aix Marseille - Centre d'analyse stratégique).

Le comité de pilotage a retenu les trois thèmes suivants :

- imagerie cérébrale : information du patient;
- état des connaissances sur le développement des traitements pharmacologiques de l'autisme;
- correction du handicap par des instruments pilotés par le cerveau.

Le rapport rédigé par le premier groupe de travail sur les informations délivrées aux patients se soumettant à un examen d'imagerie cérébrale était intégré au rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine 2012. Le rapport sur les traitements pharmacologiques de l'autisme est restitué ci-après.

Le rapport concernant la correction du handicap par des instruments pilotés par le cerveau est encore en cours d'élaboration et sera inclus dans le rapport d'activité de l'année 2014.

Traitements pharmacologiques dans l'autisme : appréhender et communiquer

Retrouvez l'intégralité du rapport de synthèse du groupe de travail en annexe page 186.

1. Institut thématique multi-organismes (les ITMO constituent Aviesan, l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé).

L'ACTION INTERNATIONALE



Instances internationales

UNION EUROPÉENNE ET PROGRAMMES EUROPÉENS

La directive européenne 2004/23/CE, dite « tissus-cellules », et ses deux directives techniques, transposées dans le droit national en 2008, fixent des normes de qualité et de sécurité pour les cellules et tissus humains afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé. Ces normes sont établies pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains et s'appliquent aux activités biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

L'Agence participe activement aux réunions des autorités compétentes de la Commission européenne chargées 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'ANSM, compétente pour les autres types de tissus et cellules, elle y représente l'autorité compétente pour l'AMP. Elle est en outre membre du groupe technique qui réfléchit à la mise en place du code européen tel qu'il est exigé par la directive.

En matière de don, de prélèvement et de greffe d'organes, l'Union européenne s'est fixé comme objectif de relever trois défis : améliorer la qualité et la sécurité des organes prélevés et greffés en Europe, accroître la disponibilité d'organes et rendre plus efficaces et plus accessibles les systèmes d'organisation de la greffe. Elle s'est dotée, pour y répondre, de deux mécanismes d'action : **la directive 2010/53/UE, dite « organes »**, relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation adoptée par la Commission et par le Parlement européen en juillet 2010 d'une part et **un plan d'action 2009-2015** décliné en 10 priorités pour renforcer la coopération entre les États membres d'autre part.

Afin de faciliter l'application des directives, la Commission européenne lance des appels à projets et met en place des actions conjointes, financées par le programme santé de la direction générale de la santé et des consommateurs (DG SANCO). Elle invite les États membres à y prendre part. C'est le cas de l'Agence de la biomédecine qui participe aux différents groupes de travail à cette échelle supranationale et rend compte plusieurs fois par an de l'avancement des travaux.

Ainsi, l'Agence de la biomédecine est partenaire du projet **ODEQUS** (*Organ Donation European Quality System*) dont l'objectif est de créer un outil d'évaluation de l'activité de prélèvement et de greffe (donneurs en mort encéphalique, donneurs décédés après arrêt circulatoire, donneurs vivants) qui s'inscrit dans un programme qualité et qui permette d'augmenter le nombre de donneurs potentiels et le nombre de donneurs prélevés dont au moins un organe a été greffé. Afin d'établir des critères de qualités pertinents, le projet a réuni des experts internationaux. La littérature existante a été exploitée et une étude sur les programmes « qualité » en place dans les hôpitaux de 10 pays a été réalisée. Au total, ce projet a impliqué 14 partenaires associés et 5 collaborateurs de 16 pays différents. ODEQUS a ciblé différentes étapes telles que l'identification d'un donneur potentiel, son évaluation, sa prise en charge, l'abord des proches, le prélèvement... Après avoir déterminé les indicateurs de chaque étape, un outil d'audit a été développé puis testé dans plusieurs hôpitaux de différents pays, dont la France.

L'Agence de la biomédecine pilote une section dans l'action conjointe européenne **ACCORD** (*Achieving Comprehensive Coordination In Organ Donation Throughout The European Union*). ACCORD regroupe 31 partenaires de 22 pays. L'Agence participe activement à la section dédiée au donneur vivant qui a conduit à la réalisation d'un guide de mise en place d'un registre de suivi des donneurs vivants (foie et rein). Elle participe également à un groupe de travail dédié aux unités de soins intensifs. Celui-ci, après avoir étudié dans les hôpitaux participants les limites et les points d'amélioration à apporter, a rédigé des recommandations permettant notamment d'améliorer la collaboration entre les coordinateurs et le personnel des unités de soins intensifs. Une troisième section, pilotée par l'Agence, est consacrée à un transfert direct d'expertise d'un État membre à un autre. Cette aide opérationnelle a permis la mise en place de systèmes d'autorisation et d'audits de centres greffeurs en République tchèque, en Lituanie et à Malte, la mise en place d'un processus de certification de

chirurgiens pour le prélèvement multi-organes (abdominaux) en Hongrie et le renforcement institutionnel ainsi que le développement organisationnel du prélèvement d'organes en Bulgarie.

En parallèle, une autre action conjointe a vu le jour : **FOEDUS** (*Facilitating Collaboration On Organ Donation Between National Authorities In The European Union*). Ainsi FOEDUS qui regroupe 24 participants dont 17 États membres, cible des domaines complémentaires à ACCORD et vise notamment à la mise en place de la plateforme européenne d'échanges d'organes créée par un précédent projet (COORENOR). L'Agence participe aux sections dédiées à la mise en place des règles d'utilisation de cette plateforme (offres d'organes en cas d'absence d'un receveur national et demandes d'organes notamment pour les patients les plus urgents) et à la facilitation de la logistique des échanges. De plus, l'Agence pilote la section médicale et scientifique chargée d'établir les fiches d'échanges d'organes et de rédiger des recommandations pour l'optimisation de la prise en charge des donneurs décédés.

Enfin, une nouvelle action conjointe **ARTHIQS** (*Assisted Reproductive Technologies And Haematopoietic Stem Cells Improvements For Quality And Safety Throughout Europe*) débutera mi-2014 pour une durée de 36 mois. L'Agence de la biomédecine en assurera la coordination, ainsi que le pilotage de la section dédiée à l'assistance médicale à la procréation (AMP). Contrairement au domaine du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, c'est un domaine non exploré sur le plan communautaire : aucune action ou projet n'a jamais été financé. Les agences dédiées restent à créer dans de nombreux pays et leur coordination à mettre en place. Il s'agira principalement pour la section consacrée à l'AMP de définir les missions et le rôle d'une autorité compétente ou d'un organisme délégué et pour la section consacrée aux cellules souches hématopoïétiques, entre autres choses, de définir la procédure et faciliter la mise en place des registres de suivi des donneurs (moelle osseuse, cellules périphériques).

PROGRAMMES EUROPÉENS AUXQUELS PARTICIPE L'AGENCE EN 2013

PROJET	OBJET DU PROJET	CHAMP	DIRECTION COMMUNAUTAIRE CONCERNÉE	RÔLE DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE	CALENDRIER ET DURÉE
ODEQUS (www.odequs.eu) 	Méthodologie et indicateurs d'un système qualité européen sur le don d'organes	Organes	DG SANCO	Partenaire	En cours. Début : octobre 2010 Durée : 36 mois
ACCORD (www.accord-ja.eu) 	Actions de collaboration dans plusieurs domaines de la transplantation d'organes (donneurs vivants, soins intensifs, jumelages techniques)	Organes	DG SANCO	Pilote une section	En cours Début : mai 2012 Durée : 45 mois
FOEDUS (www.foedus-ja.eu) 	Actions de collaboration dans les domaines du don d'organes et de la transplantation	Organes	DG SANCO	Pilote une section	En cours Début : mai 2013 Durée : 36 mois

DG SANCO : direction générale de la santé et des consommateurs (direction administrative de la Commission européenne)

CONSEIL DE L'EUROPE

Le Comité des ministres du **Conseil de l'Europe** a adopté deux résolutions en décembre 2013, l'une sur l'optimisation des programmes de don de rein de donneur vivant (CM/Res (2013-56), l'autre sur la mise en place de procédures pour la collecte et la dissémination de données sur les activités de transplantation en dehors d'un système national de transplantation (CM/Res (2013-55).

Le Comité sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules du Conseil de l'Europe (CD-P-TO), où l'Agence de la biomédecine représente la France, s'est réuni à Strasbourg et à Bruxelles en 2013. Ce groupe d'experts travaille essentiellement sur des recommandations et des documents techniques. A ainsi été publiée en 2013 une nouvelle édition révisée des guides sur la sécurité et l'assurance qualité des organes, des tissus et des

cellules d'origine humaine. L'objectif est de valoriser les standards de qualité et de sécurité établis au sein de l'Union européenne auprès des autres pays européens. Un chapitre spécifique sur l'assistance médicale à la procréation est prévu dans la prochaine édition.

En 2012, le comité de bioéthique du Conseil de l'Europe (DHBIO) a réexaminé le protocole additionnel à la convention d'Oviedo relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine. L'article 9 du rapport explicatif a été amendé pour tenir compte de l'expérience acquise dans la transplantation à partir de donneur vivant.

Considérant l'âge élevé des donneurs décédés et donc les risques associés aux prélèvements des organes de ces donneurs âgés, il apparaît que « la transplantation avec donneur vivant pourrait être considérée comme l'option thérapeutique préférée ». Le prélèvement sur donneur décédé et donneur vivant ne s'opposent pas mais sont complémentaires.

Collaborations avec les autres agences européennes

L'Agence de la biomédecine et les agences nationales espagnole et italienne de transplantation (*Organización Nacional de Trasplantes / ONT* et *Centro Nazionale Trapianti / CNT*) ont en effet des compétences similaires dans les champs du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques et collaborent d'ores et déjà dans les projets européens et dans les programmes de coopération. Elles ont décidé de renforcer leur collaboration en créant une « alliance » : **la SAT, South Alliance for Transplant**. Un accord a été signé à Rome en octobre 2012.

Il s'agit d'une collaboration médicotechnique dont l'objectif premier est, *in fine*, l'augmentation des prélèvements et des greffes d'organes, de tissus et de cellules pour répondre aux besoins des patients dans chacun des trois pays. En France, cet objectif s'inscrit totalement dans le cadre du Plan greffe 2012-2016.

Cette collaboration renforcée va aussi dans le sens de la directive européenne 2010/53/UE, dite « organes » et du plan d'action 2009-2015 qui visent à accroître le prélèvement et la greffe et à favoriser les échanges d'organes entre États membres.

Pour développer cette collaboration et atteindre leurs objectifs, les trois agences se basent sur le partage et l'échange d'expérience voire la mise en commun de leurs savoir-faire respectifs au travers de réunions

régulières entre les directeurs médicaux et scientifiques et de groupes de travail entre experts.

Souple dans son organisation et son fonctionnement, cette alliance a intégré en 2013 de nouveaux membres : les agences nationales suisse, tchèque et portugaise.

Les activités en cours concernent :

- les échanges d'organes qui ne trouvent pas de receveurs dans le pays où le prélèvement est réalisé et dans le cadre d'urgences (surtout pédiatriques) ;
- les échanges en matière de formation par téléenseignement, que les trois agences développent actuellement ;
- les échanges dans le domaine du don croisé d'organes qui ne concerne à ce jour que l'Italie et l'Espagne ;
- une journée commune du don de moelle osseuse, la première journée ayant eu lieu en septembre 2013 ;
- la concertation sur les médicaments de thérapies innovantes.

Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine a signé en mai 1997 avec « Swiss Transplant » un protocole d'accord quant aux échanges de greffons hépatiques dans le cadre des superurgences. Cet accord est toujours en vigueur et s'est élargi à d'autres organes qui ne trouvent pas de receveurs dans le pays où ils ont été prélevés.

OP1

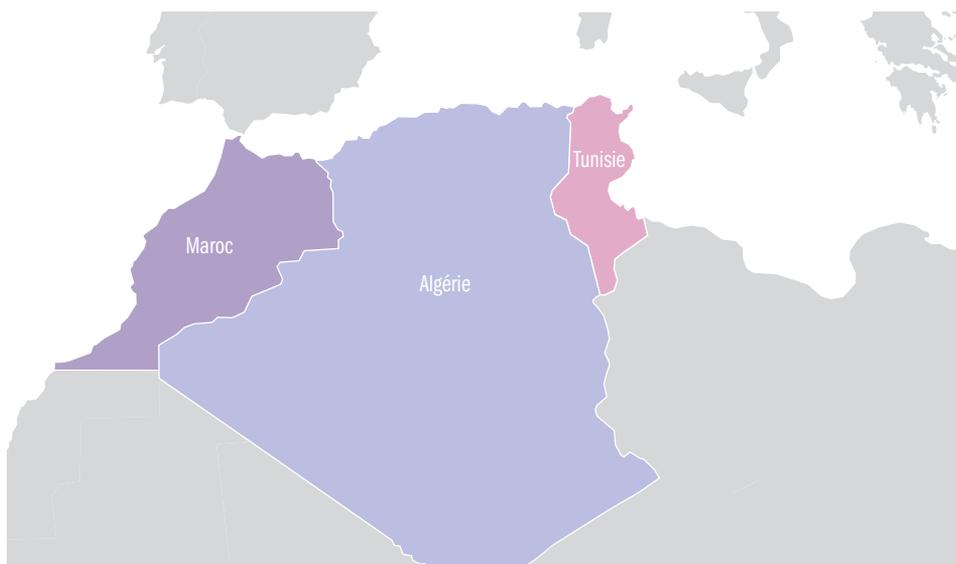
151

Coopération

La politique de coopération internationale de l'Agence de la biomédecine, qui s'est structurée au début des années 2000, vise à promouvoir, dans les pays émergents, le développement des activités de prélèvement et de greffe dans un cadre législatif et des principes éthiques conformes aux recommandations émises par le Conseil de l'Europe et la convention d'Oviedo sur les droits de l'homme et la biomédecine et son protocole additionnel sur la transplantation.

Les stratégies mises en œuvre ont pour but de favoriser le développement d'une expertise nationale afin d'offrir aux patients un accès à des soins de qualité dans ces domaines dans leur propre pays.

Les demandes peuvent émaner des pays eux-mêmes (ministères de la Santé), du ministère des Affaires étrangères français (au travers des ambassades) ou d'institutions internationales (OMS, Conseil de l'Europe).



Colloque France-Maghreb sur la transplantation

C'est au Maroc qu'aura lieu, en janvier 2015, le 6^e colloque France-Maghreb sur la transplantation d'organes, de tissus, de cellules. La première réunion du comité d'organisation, qui s'est tenue à Marrakech en décembre 2013 en marge du 13^e congrès de la Société francophone de transplantation, a réuni des professionnels et institutionnels tunisiens, algériens, marocains et français.

Algérie

L'Agence de la biomédecine avait pu rencontrer une première fois en septembre 2012 la directrice de l'Agence nationale de greffe algérienne nouvellement créée. C'était à l'occasion du 9^e sommet mondial des comités nationaux d'éthique et du 2^e séminaire maghrébin d'initiation à la coordination du prélèvement organisé par le Centre national pour la promotion de la transplantation d'organes (CNPTO) tunisien. Se sont engagés ensuite, début 2013, des échanges réguliers en vue de la participation de l'agence algérienne aux Journées de l'Agence de la biomédecine en mai 2013 et du démarrage d'une coopération entre les deux agences. À la suite de changements intervenus dans le fonctionnement de l'Agence algérienne, ces projets n'ont pu aboutir.

Maroc

L'appui au développement de la greffe au Maroc entre dans le cadre d'un projet démarré fin 2008 et d'une durée initialement prévue de 4 ans. Piloté par la direction des hôpitaux et des soins ambulatoires (DHSA) du ministère de la Santé du Maroc, il est financé par l'Agence française de développement (AFD). L'Agence de la biomédecine a en charge sa gestion technique (mobilisation de l'expertise, organisation des stages en France) ainsi que sa gestion financière.

Les objectifs de ce projet sont les suivants :

- l'appui aux pouvoirs publics marocains dans les domaines du prélèvement et de la greffe et au Conseil consultatif de transplantation d'organes humains (CCTOH) ;
- l'extension du registre de l'insuffisance rénale chronique terminale « Magredial » à l'ensemble du pays et le développement de l'information probante sur l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ;
- le renforcement du programme de greffe rénale adulte à partir de donneur vivant aux CHU de Rabat et de Casablanca, l'extension géographique du programme aux CHU de Fès et de Marrakech et le développement de la greffe rénale pédiatrique au CHU de Casablanca ;

- l'ouverture vers d'autres types de greffe : prélèvement sur donneur en état de mort encéphalique, prélèvement et greffe de tissus, greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH);
- la sensibilisation et la formation du personnel hospitalier et l'information du grand public pour la promotion du don d'organes en collaboration avec le ministère de la Santé.

L'adoption par le Maroc d'une nouvelle constitution en 2012 et des changements institutionnels dans le secteur de la santé ont ralenti considérablement la mise en œuvre du projet. Le gouvernement a cependant confirmé à plusieurs reprises sa volonté de développer la greffe au Maroc. En 2013, ont été nommés un nouveau secrétaire général au ministère de la Santé, un nouveau directeur de la DHSA et deux nouveaux directeurs au CHU de Casablanca et de Rabat. Les membres du CCTOH, dont le mandat s'est achevé au second semestre 2013, doivent être renouvelés.

Conduite au cours de l'été 2013, l'évaluation externe du projet qui était arrivé à échéance en juin 2013, a recommandé la prolongation de la période de réalisation des activités jusqu'à fin 2014.

Malgré ces changements et ces échéances, 19 missions d'experts français au Maroc et 9 stages et invitations de professionnels marocains en France ont pu être organisés en 2013.

Pour ce qui concerne la greffe, un accompagnement des CHU de Casablanca, Rabat, Fès et Marrakech a été proposé pour la rédaction des projets médicaux. Deux experts français ont été mobilisés pour aider le CHU de Casablanca à mettre en place une unité de coordination du prélèvement. En réalisant deux prélèvements sur donneurs décédés, le CHU de Marrakech est devenu, après celui de Casablanca, le deuxième CHU marocain ayant démarré cette activité. Le rapport final de l'étude sur le coût réel de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale au Maroc a été transmis à la DHSA et les résultats – en faveur du développement de la greffe – ont été présentés au ministre de la Santé marocain et lors des Journées de l'Agence de la biomédecine. Enfin, le projet

a favorisé les échanges entre hôpitaux marocains à travers l'organisation d'un premier stage d'un immunologiste du CHU de Fès dans le service d'immunologie du CHU de Rabat – devenu un site de référence en la matière.

En 2013 ont été réalisés 43 greffes rénales (donneur vivant et donneur décédé) dans les 6 établissements autorisés, 3 prélèvements sur donneurs décédés et environ 500 greffes de cornées, très majoritairement importées. Seul le CHU de Marrakech a démarré le prélèvement de cornées.

Pour ce qui concerne le registre « Magredial », la nouvelle version de la base de données du registre a été installée dans les 7 régions concernées. L'évaluation externe a conduit à organiser des réunions de recadrage du projet afin de remobiliser l'ensemble des acteurs du registre. Elle a recommandé la pérennisation et l'institutionnalisation du registre.

Tunisie

En 2013, l'activité de greffe a retrouvé en Tunisie son niveau d'avant 2011 et le prélèvement sur donneur décédé a repris, ce malgré des conditions de travail difficiles dans les hôpitaux : ont été réalisés 107 greffes de rein à partir de donneur vivant et 9 prélèvements sur donneurs décédés qui ont permis 18 greffes de rein, 1 greffe de poumon et 1 greffe de foie.

Le Centre national pour la promotion de la transplantation d'organes (CNPTO) a revu sa stratégie de formation en fonction de son objectif de mise en place des coordinations hospitalières.

Des experts français ont effectué 13 missions en Tunisie en 2013, essentiellement de formation, et des professionnels tunisiens ont participé à des formations (10) et des stages (10) en France : formation des coordinateurs hospitaliers de prélèvement (FCHP), congrès de l'AFCH, stages au sein de coordinations hospitalières de prélèvement, un stage dans une équipe de greffe hépatique et un stage en prélèvement de rein sous cœlioscopie.

Le CNPTO a organisé ses premiers états généraux de la greffe en octobre 2013 afin de dégager des stratégies pour développer le prélèvement et la greffe. Trois experts de l'Agence de la biomédecine y ont participé.

Tous ces échanges ont été réalisés grâce au financement du service de coopération de l'Ambassade de France à Tunis.

Liban

À la suite d'une demande officielle du ministère de la Santé du Liban à l'Agence de la biomédecine, des rencontres avec l'association NOOTDT-Lb, en charge de coordonner le don et la greffe d'organes et de tissus au Liban, sous tutelle du ministère de la Santé, ont permis d'identifier des axes de coopération et d'en évaluer la faisabilité.

Les trois axes de coopération retenus sont :

- l'organisation du prélèvement de cornées et la formation à ce type de prélèvement ;
- le développement d'un système d'information du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus ;
- la mise en place d'un registre de donneurs de moelle osseuse.

En 2013, l'Agence de la biomédecine a organisé deux stages sur le prélèvement de cornées au CHU de Tours pour deux infirmiers libanais ainsi que deux invitations et une mission pour l'équipe de la NOOTDT-Lb, destinées au cadrage du projet de développement d'un système d'information du prélèvement et de la greffe.

En raison de la dégradation des conditions de sécurité au Liban, les missions d'experts français au Liban n'ont pas eu lieu.

Ces échanges ont été possibles grâce au soutien de l'Ambassade de France au Liban.

Moldavie

La coopération institutionnelle avec la Moldavie a démarré dès la création de l'Agence nationale de transplantation de ce pays en juin 2010. Elle a signé avec l'Agence de la biomédecine en avril 2011 un accord cadre de trois ans confirmant cette coopération, essentiellement dédiée à la mise en place des coordinations de prélèvement d'organes.

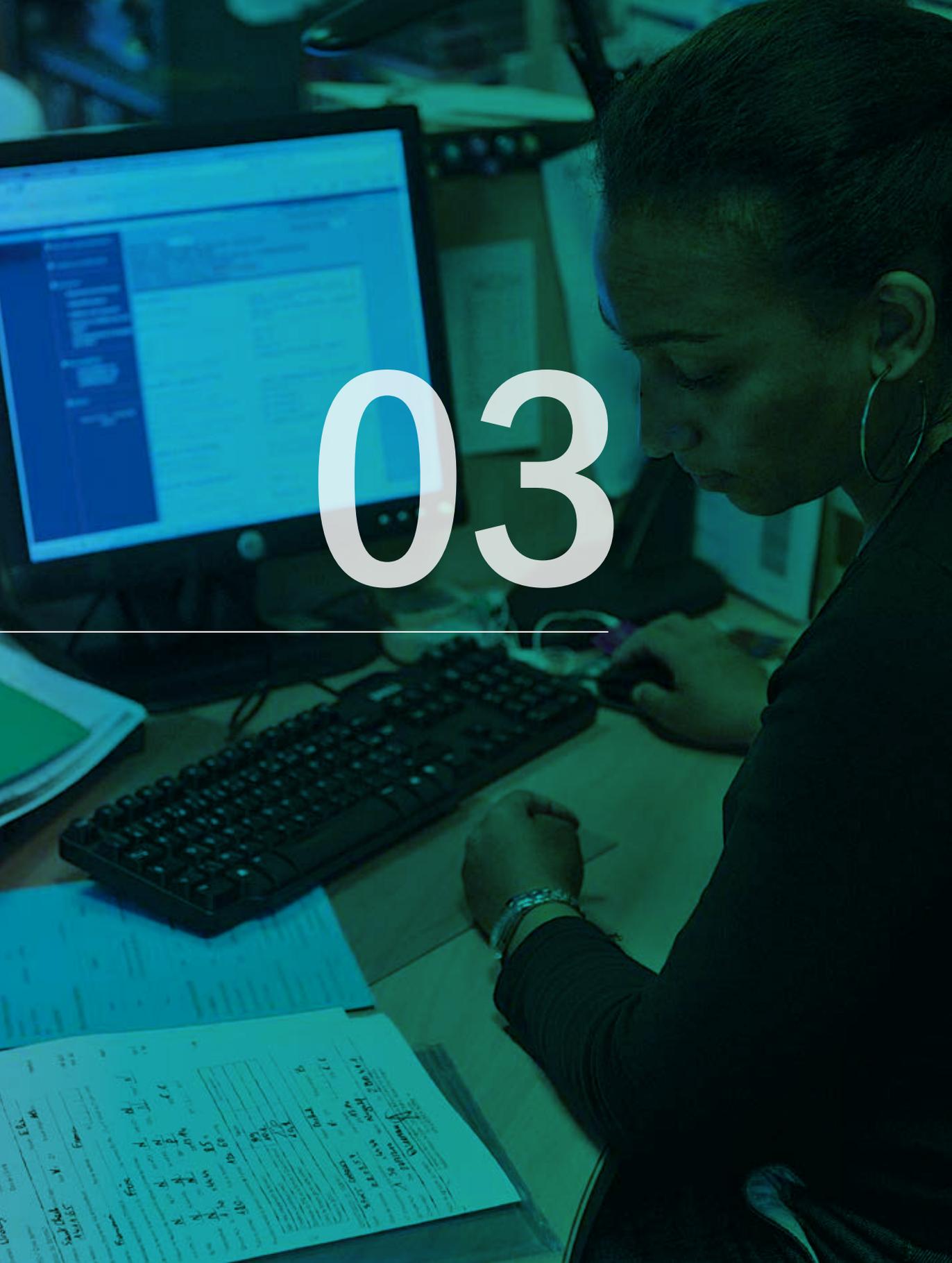
En 2013, le directeur de l'Agence nationale de transplantation moldave a participé au séminaire de l'ANSM sur le trafic d'organes, le directeur d'une banque de tissus moldave a visité celle de Toulouse et l'Agence a conduit à Chisinau une mission de formation sur le diagnostic de mort encéphalique et l'organisation des prélèvements. Cette coopération se poursuivra en 2014 dans le cadre du projet de jumelage institutionnel de l'agence moldave avec les agences française et espagnole financé par l'Union européenne. L'Agence de la biomédecine est le porteur de ce projet de jumelage (Twinning).

Ces activités ont pu être réalisées grâce à un soutien financier de l'ambassade de France à Chisinau.

Pays de la Mer Noire

Dans le cadre du projet de soutien aux pays de la région de la mer Noire (Bulgarie, Roumanie, Moldavie, Russie, Ukraine, Turquie, Géorgie, Arménie, Azerbaïdjan) pour le développement de la transplantation lancé en juillet 2011 par le Conseil de l'Europe, l'Italie et l'Espagne ont repris les activités de l'Agence de la biomédecine dans les trois pays concernés (Géorgie, Azerbaïdjan et l'Arménie). L'Agence a pris la décision de consacrer ses ressources au projet européen avec la Moldavie (voir ci-dessus).

03

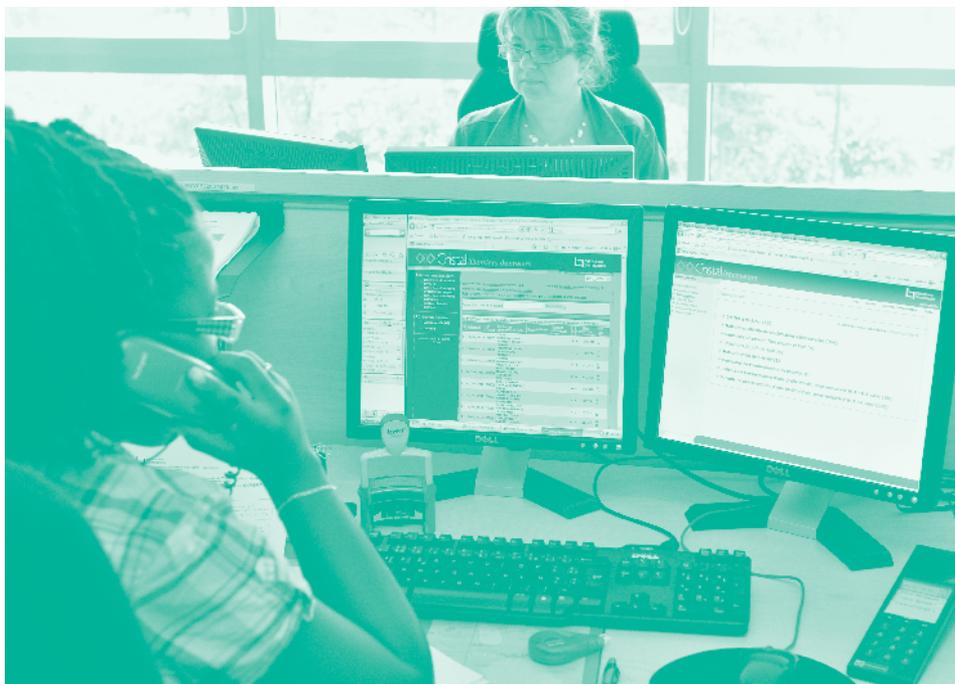


Le système d'information	158
La politique de ressources humaines	161
Le bilan financier et la performance	169

LES RESSOURCES

Annexes	174
Sigles employés	174
Suivi du COP	176
La composition des instances	180
Rapport autisme	186

LE SYSTÈME D'INFORMATION



Les systèmes d'information sont aujourd'hui porteurs d'enjeux incontournables : les flux d'informations échangées sont croissants, de nouvelles technologies émergent sans cesse, les outils développés sont particulièrement structurants pour les activités. Dans certains cas, les outils conditionnent même leur réussite, notamment dans le domaine opérationnel : gestion des listes d'attente, de la régulation et de la répartition des greffons, du registre des refus de prélèvement et du registre des donneurs volontaires de moelle osseuse.

L'Agence de la biomédecine doit donc se doter d'outils informatiques performants, adaptés à ses métiers et ses évolutions, au juste coût, tout en garantissant la confidentialité des informations manipulées, la transparence des règles appliquées, la sécurité des accès et la pérennité.

Le **schéma directeur des systèmes d'information 2012-2016**, validé par le conseil d'administration le 29 novembre 2011, prend en

compte toutes ces exigences. Il définit sur la période la cible du système d'information et son plan global de mise en œuvre dans tous les domaines d'activité : opérationnel, soutien aux actions de santé publique et d'évaluation des soins, appui à la recherche, fonctions « support »...

Totalisant plus de 132 actions et projets, il fait l'objet d'objectifs chiffrés de réalisation inscrits dans le contrat d'objectifs et de performance de l'Agence de la biomédecine. Par ailleurs, il est révisé annuellement afin d'intégrer les éléments nouveaux ou les évolutions en matière d'orientations stratégiques qui apparaîtront au cours des prochaines années.

L'atteinte des objectifs de réalisation nécessite que la productivité et l'efficacité de la direction des systèmes d'information (DSI) dans la gouvernance et la conduite des projets informatiques soient parfaitement maîtrisées, voire, dans certains cas, améliorées. Le suivi particulièrement attentif et rigoureux

des projets et actions en cours s'est poursuivi en 2013 par la tenue de comités de domaines (CODOM) qui réunissent périodiquement les directions métiers et la DSI, afin de garantir un avancement des travaux conforme au schéma directeur et de rendre les arbitrages nécessaires en temps utile.

Cette démarche a permis d'obtenir à fin 2013 un taux de **réalisation global du schéma directeur légèrement supérieur à la cible : 61 %, pour un objectif à 55 %.**

Les principales réalisations constatées en 2013 pour les applications « métiers » sont :

- mise en œuvre des « dons croisés » dans l'application Cristal et développement de la partie statistique du registre national des refus de prélèvement (Popp version 2) ;
- mise en œuvre des échanges de données informatisées entre les centres de dialyse et l'application Diadem dans le domaine de l'insuffisance rénale terminale ;
- réalisation du projet CDK-REIN (suivi de cohortes de patients en amont de la greffe rénale) conformément à son planning ;
- mise en place d'une nouvelle plateforme Syrenad sécurisée (NPSS) pour la gestion nationale des donneurs de moelle osseuse et d'unités de sang placentaire ;
- migration technique de l'application Edma, qui gère le registre Eurocord, sur un environnement Linux conforme aux standards déployés au sein de l'Agence de la biomédecine ;
- évolutions de l'application Agaar gérant les dossiers d'agrément, d'avis et d'autorisations délivrés par l'Agence.

Les principales réalisations constatées en 2013 dans le **domaine des infoservices** sont :

- mise en œuvre d'une architecture « SAS serveur » destinée aux biostatisticiens de l'Agence afin de réduire les coûts de licence ;
- création d'un entrepôt de données avec la mise en production de sa chaîne d'alimentation pour les infoservices REIN et organes-tissus ;
- étude et réalisation d'un système d'information géographique ;

- définition à trois ans des trajectoires de construction des systèmes d'information décisionnels dans le domaine des cellules souches hématopoïétiques et celui de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines.



Enfin, dans le **domaine des infrastructures informatiques et de la sécurité** :

- définition d'une politique de sécurité des systèmes d'information et réalisation de tests d'intrusion dans les systèmes d'information de l'Agence ;
- réalisation de deux tests de déclenchement du plan de continuité d'activité ;
- multiplication par 4 des débits d'interconnexion entre le siège et les services de régulation et d'appui (SRA) en région ;
- mise en place de nouveaux composants d'architecture technique améliorant les débits d'échange au sein du réseau local du siège de l'Agence ;
- migration des bases de données CKD-REIN (suivi de cohortes de patients en amont de la greffe rénale) et Popp version 2 (registre national des refus de prélèvement) vers Oracle version 11 g.

OP9-1

OP9-2

L'année 2013 a également vu la réalisation de nouveaux chantiers qui n'étaient pas inscrits au SDSA, mais dont la réalisation a été jugée nécessaire pour améliorer globalement l'efficacité de l'Agence. On citera pour exemples le déploiement de matériels de nomadisme (PC portable et smartphones) et la création d'un espace de travail collaboratif pour les SRA qui se poursuivra en 2014, un chantier de mise en place d'une solution d'E-learning pour la formation des professionnels de santé ou encore d'importantes évolutions sur les applications Cristal action et Structures & autorisations.

Parallèlement, pour les années 2013 à 2015, **quatre objectifs opérationnels d'efficacité** ont été identifiés et définis lors d'un séminaire de l'ensemble du personnel de la DSI.

- Améliorer la gouvernance stratégique des projets, incluant notamment l'arbitrage d'un portefeuille de projets, la gestion des plans de charge, la maîtrise et la structuration des besoins utilisateurs, la séparation entre les phases « projets » et les actions de maintenance courante, etc.
- Renforcer la coordination, l'intégration et l'urbanisation des projets, notamment l'articulation entre les applications « transverses », telles que les référentiels Structures & autorisations, Thésaurus ou Identifiant unique et les projets « verticaux » métiers.
- Améliorer l'ordonnement des différentes phases des projets (mise en œuvre de séquences plus courtes et plus denses) et introduire des méthodes « agiles » dans la relation entre les maîtrises d'ouvrage et la direction des systèmes d'information.
- Rechercher et mettre en œuvre, le cas échéant, des recours innovants à l'externalisation : tierce recette applicative, info-gérance d'exploitation et de maintien en conditions opérationnelles, etc.

Des actions concrètes ont été engagées en 2013 pour atteindre ces objectifs opérationnels, notamment le développement selon une méthode « agile » du rapport d'activité du registre France Greffe de Moelle (RFGM) et l'expérimentation de l'externalisation de la recette dans le cadre de la tierce maintenance applicative des infoservices.

LA POLITIQUE DE RESSOURCES HUMAINES

La direction des ressources humaines (DRH) de l'Agence de la biomédecine définit et met en œuvre, en collaboration étroite avec chacune des directions de l'Agence, un support et des prestations adaptés afin d'accompagner l'activité quotidienne des directions, de contribuer à leurs projets et de favoriser la vie et le développement des personnels au sein de l'Agence.

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. La DRH 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 – entretiens annuels d'évaluation et entretiens de carrière – et d'élaboration d'actions de formation spécifiques.

Le personnel et la direction attachent également une grande importance au développement de la communication interne au sein de l'Agence, dont le besoin est renforcé par le large spectre des missions de l'Agence et les services en région (services de régulation et d'appui).

Le dialogue social est également entretenu avec les représentants du personnel, au travers des instances paritaires ou au quotidien, chaque fois que nécessaire.

De plus, l'Agence de la biomédecine contribue significativement au travail collaboratif du « réseau DRH » des agences sanitaires en pilotant des groupes de travail.

En tant qu'opérateur de l'État, l'Agence s'inscrit pleinement dans l'effort de réduction des postes et de maîtrise de la masse salariale.

Cet effort intervient au moment où la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, en élargissant ses missions à de nouveaux domaines, a entraîné une augmentation de son activité et où le contrat d'objectifs et de performance 2012-2015 lui a fixé de nouveaux objectifs.



Après une augmentation régulière de ses ressources liée à la montée en charge de son activité et à l'intégration du registre France Greffe de Moelle, puis du registre Eurocord, ce changement de tendance impose à l'Agence de la biomédecine une maîtrise et une optimisation plus grandes des ressources accordées et rend d'autant plus nécessaire la recherche d'efficience dans la gestion. À cet égard, d'importants chantiers d'analyse d'activité pilotés par la DRH ont été initiés depuis 2011 dans le but de rechercher des marges de productivité qui permettraient à l'Agence de continuer à assumer les missions confiées par le législateur. Cette démarche est complétée par un renforcement de la fonction managériale pour accompagner les changements. Ces actions s'inscrivent dans son schéma directeur des ressources humaines.

LE SCHÉMA DIRECTEUR DES RESSOURCES HUMAINES

OP14

La diversification des missions de l'Agence depuis sa création en 2004, et de façon corrélative, l'accroissement de ses effectifs, l'élargissement de la diversité des compétences requises et les changements intervenus dans son organisation ont nécessité une évolution majeure de la position des ressources humaines qui, d'une gestion principalement administrative du personnel, a élargi son champ de responsabilité au développement des ressources humaines destinées à accompagner les directions et leurs personnels.

Cette montée en charge des responsabilités amène la direction des ressources humaines à couvrir un large spectre d'activités : paie, administration et reporting, conseil et support opérationnel aux directions, structuration du management, accompagnement des personnels dans leurs projets professionnels, pilotage de formations transversales, du projet d'établissement, gestion des instances représentatives du personnel, etc.

Parallèlement, l'Agence de la biomédecine s'est également engagée dans le pilotage des groupes de travail « mobilité interagences » et « formation interagences » destinés à favoriser des échanges et des actions transverses entre les divers responsables des ressources humaines des agences sanitaires.

Engagée depuis sa création dans une démarche de professionnalisation et de modernisation, la direction des ressources humaines a souhaité, conformément à l'objectif de performance n° 14 du contrat d'objectifs et de performance 2012-2015 de l'Agence, structurer ses actions au sein d'un schéma directeur des ressources humaines.

Ce schéma directeur répond à plusieurs objectifs :

- planifier et organiser les développements associés aux actions majeures ;
- mettre en cohérence l'ensemble de ces projets ;

- leur donner une visibilité tant en interne qu'au sein de l'ensemble de l'Agence de la biomédecine.

Il est organisé autour de 4 axes :

1. Un axe « technique » pour doter l'Agence de la biomédecine d'un système d'information des ressources humaines (SIRH). La mise en œuvre d'un SIRH adapté à l'envergure et aux objectifs de gestion des ressources humaines est rendue nécessaire par le besoin d'une part, d'optimiser et sécuriser les fonctionnalités de gestion, d'autre part, d'enrichir les contenus, et enfin d'organiser un accès en ligne via l'intranet pour les personnels et leurs managers à des services RH dédiés.

La consolidation du dossier « agent » dans le progiciel SAP se poursuit et le progiciel de gestion prévisionnelle des emplois et des compétences Foederis acquis suite à un appel d'offres lancé mi-2013 sera déployé en 2014.

2. Un axe « structurel » pour développer et promouvoir les compétences managériales. L'évolution des effectifs, des organisations et des missions de l'Agence de la biomédecine, et celle des pratiques managériales en général, nécessite qu'elle structure fortement son management notamment par la constitution d'une communauté managériale, le développement de structures de partage d'expérience et par l'harmonisation des savoirs et des pratiques managériales.

Les réunions des managers se sont poursuivies en 2013 et un premier séminaire de l'ensemble des managers en février a permis de dresser un bilan des pratiques managériales et de débiter une réflexion sur un parcours d'accompagnement.

3. Un axe « professionnel » pour agir en faveur du développement des compétences et des carrières et de l'évolution des organisations. La mise en place d'une stratégie de développement des compétences et des carrières passe principalement par un renforcement des processus d'identification des compétences et des évolutions professionnelles souhaitables, des besoins de formation et d'accompagnement afférents, et le développement des entretiens professionnels (bilan d'étape, entretien

de carrière, bilan de compétence) et de leur suivi par la direction des ressources humaines. Ces processus trouvent naturellement leur place en complément des travaux d'analyse des activités et de l'évolution des modes opératoires dans un objectif d'efficience.

Le travail de rénovation et d'enrichissement du référentiel des emplois et des compétences de l'Agence a été finalisé en 2013. Les travaux d'analyse d'activité ont débouché sur la proposition de plans d'actions pour la direction du prélèvement et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour les secrétariats de la direction générale médicale et scientifique. D'autres activités devraient entrer dans ce processus en 2014. Enfin, les entretiens professionnels (bilan d'étape professionnel, entretien de carrière, bilan de compétences, coaching), qui permettent d'adapter les compétences aux besoins et d'accompagner les collaborateurs, se poursuivent.

4. Un axe « collaboratif » pour que l'Agence s'inscrive dans une dynamique d'échanges et d'harmonisation des pratiques avec les autres agences sanitaires. L'Agence poursuit son engagement au sein des groupes « mobilité interagences » et « formation interagences » en promouvant d'une part le partage d'expériences, les échanges de bonnes pratiques, la production d'outils communs, et d'autre part l'élargissement à l'ensemble des agences sanitaires des possibilités de mobilité professionnelle.

En 2013, les agences ont réalisé un bilan commun du décret de 2003 et une synthèse des mesures d'accompagnement des personnels. Le bilan quantitatif de la mobilité est effectué chaque année et les actions de mutualisation de sessions de formations se poursuivent. Un projet d'actualisation de la cartographie des emplois ressources est lancé à la demande de la direction générale de la santé.

EN SAVOIR +

Les 4 axes du schéma directeur des ressources humaines de l'Agence de la biomédecine

1. Un axe « technique » pour doter l'Agence de la biomédecine d'un système d'information des ressources humaines (SIRH).
2. Un axe « structurel » pour développer et promouvoir les compétences managériales.
3. Un axe « professionnel » pour agir en faveur du développement des compétences et des carrières et de l'évolution des organisations.
4. Un axe « collaboratif » pour que l'Agence s'inscrive dans une dynamique d'échanges et d'harmonisation des pratiques avec les autres agences sanitaires.

LE PROJET D'ÉTABLISSEMENT

Un bilan du premier projet d'établissement de l'Agence de la biomédecine, débuté en juin 2007, a été dressé en 2010. Les conclusions ont suscité la construction depuis 2011 d'actions phares en matière de management, d'analyse d'activité, d'entretiens professionnels et de collaboration interagences. Ces actions font désormais partie intégrante du schéma directeur des ressources humaines.

En 2013, des tables rondes et des groupes de travail ont dressé un bilan prospectif du projet d'établissement et dessiné les axes du **nouveau projet d'établissement 2014-2017**. Celui-ci servira de base fonctionnelle en support des projets opérationnels du contrat d'objectifs et de performance 2012-2015.

LA COMMUNICATION INTERNE

L'intranet de l'Agence, D-Clic, accessible à tous les agents, y compris « nomades » ou en déplacement est régulièrement nourri d'actualités, d'évènements liés à la vie de l'Agence, ainsi que du suivi du contrat d'objectifs et de performance. De nouveaux espaces propres à chaque direction de l'Agence sont régulièrement mis en ligne.

Comme chaque année, une journée d'accueil des nouveaux arrivants, destinée à favoriser leur intégration, a permis de leur présenter, direction par direction, les activités de l'Agence de la biomédecine.

Les réunions du personnel, qui contribuent à la cohésion des équipes et au développement d'une culture commune, 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. L'avancement du contrat d'objectifs et de performance est présenté à l'ensemble des personnels en début d'année.

LES EFFECTIFS

Le dispositif de gestion des emplois mis en place le 1^{er} janvier 2006 dans le cadre de la réforme introduite par la loi organique relative aux lois de finances (LOLF) est basé sur la notion de « plafond des emplois autorisés ». Ceux-ci sont gérés sur la base des « équivalents temps plein travaillés » (ETPT) analysés sur l'année. À l'Agence de la biomédecine, ce dispositif se traduit par la gestion de 4 enveloppes distinctes :

- l'enveloppe A correspond aux postes budgétaires traditionnels ;
- 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 ;

- l'enveloppe C permet de recruter des CDD de remplacement pour les congés de maladie ou maternité ;
- l'enveloppe D hors plafond permet de recruter des CDD couverts par un financement externe.

Si les postes alloués avaient significativement progressé depuis sa création en 2004, l'Agence de la biomédecine est désormais impactée par la politique générale de réduction des emplois publics : la tendance s'est inversée depuis 2011. L'effort de réduction demandé à l'Agence était de 3 postes en 2011, 5 en 2012 et 6 en 2013. Cependant, pour tenir compte des nouvelles missions confiées à l'Agence par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, le plafond d'emplois a été maintenu en 2013.

Au total, les emplois sous plafond s'établissent en 2013 à **262 ETPT**, auxquels s'ajoutent 14 ETPT sur financement externe (enveloppe D).

ÉVOLUTION DES EFFECTIFS BUDGÉTAIRES (PLAFOND DES EMPLOIS AUTORISÉS)

	ENVELOPPE BUDGÉTAIRE	2009	2010	2011	2012	2013
A	Postes budgétaires <i>Augmentation annuelle</i> <i>% d'augmentation annuelle</i>	242 +12 5,2 %	254 +12 5,0 %	251 -3 -1,2 %	246 -5 -2,0 %	246 0 0,0 %
B	Régulation	11	11	11	11	11
C	CDD de remplacement	5	5	5	5	5
D	Financements externes	4,4	7,7	12,5	12,5	14

Le dispositif de gestion en ETP permet de dépasser momentanément le plafond des emplois budgétaires dans la mesure où la moyenne annuelle des ETPT reste dans la

limite de ce plafond autorisé. Il permet de prendre en compte la montée en charge des activités, les surcharges temporaires et les délais de recrutement.

EFFECTIFS BUDGÉTAIRES / ETPT RÉELS											
		2009		2010		2011		2012		2013	
		Emplois budg.	ETPT réels								
EMPLOIS SOUS PLAFOND											
CDI, CDD, MAD	A	242	243,5	254	255,8	251	253,1	246	250,9	246	249,3
Régulateurs	B	11	8,6	11	7,1	11	6,5	11	6,1	11	5,7
Remplacements maladie-maternité	C	5	4,9	5	5,3	5	6	5	4,1	5	3,5
Total		258	257	270	268,2	267	265,6	262	261,1	262	258,5
EMPLOIS HORS PLAFOND											
Financements externes	D	4,4	2,2	4,4	3,1	7,9	4,9	7,2	7,9	8,7	5,8
Personnels Eurocord				3,3	1,6	4,6	3,8	4,3	4,2	5,3	5,3
Total		4,4	2,2	7,7	4,7	12,5	8,7	13	12,1	14,0	11,11

Les ETPT ont été consommés à hauteur de 98,7 %. Tous les collaborateurs de l'Agence sont sous statut de droit public. L'âge moyen a progressé légèrement en 2013 (45,5 ans contre 44,7 en 2012). La répartition des personnels par sexe s'établit à 75 % de femmes pour 25 % d'hommes.

RÉPARTITION DES ETPT EN 2013 PAR STATUT	
	% ETPT
Contractuels	89 %
<i>CDI</i>	61 %
<i>CDD et détachés</i>	28 %
Mis à disposition	11 %

RÉPARTITION DES AGENTS PAR SEXE ET TRANCHE D'ÂGES (EFFECTIFS PRÉSENTS EN DÉCEMBRE 2013)

	FEMMES	HOMMES
moins de 26 ans	7	0
26-30 ans	16	1
31-35 ans	31	9
36-40 ans	28	10
41-45 ans	32	10
46-50 ans	41	9
51-55 ans	25	14
56-60 ans	24	9
plus de 60 ans	10	10

LE MOUVEMENT DES PERSONNELS EN 2013	
ARRIVÉES	
Recrutements CDI, détachements, mises à disposition	9
CDD - postes vacants	14
CDD - remplacements	7
CDD - financements externes	2
DÉPARTS	
Démissions	12
Fins de CDD	27
Départs en retraite	1

LES INSTANCES REPRÉSENTATIVES DU PERSONNEL

Le **comité technique** est chargé d'émettre un avis sur les projets touchant au fonctionnement et à l'organisation générale de l'Agence de la biomédecine. Cet avis est requis préalablement à la présentation des projets devant le conseil d'administration. Les réunions du comité technique sont également l'occasion d'échanger avec les partenaires sociaux sur des sujets d'actualité et des problématiques relatives à la vie de l'Agence. En 2013, il s'est prononcé notamment sur le bilan 2012 et le plan 2013 de la formation, sur le bilan social 2012 et sur la détermination de l'enveloppe et les règles de répartition des bonifications indiciaires.

La **commission consultative paritaire**, instance ayant vocation à émettre un avis sur les situations individuelles des agents, s'est réunie une fois pour traiter les promotions de catégorie, l'attribution d'échelons hors classe ou de bonifications indiciaires.

Le **comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail** (CHSCT) est composé de deux représentants de l'administration et six représentants titulaires et quatre représentants suppléants du personnel, du médecin de prévention et de l'assistant de prévention de l'Agence, ainsi que d'un inspecteur santé et sécurité au travail placé auprès de la directrice générale. Il s'est réuni deux fois en 2013 autour de différents thèmes dont les bilans des services de médecine du travail et les recommandations issues des visites des locaux du siège par ses membres et le médecin du travail.

Par ailleurs, la **commission consultative d'aide aux agents en difficulté**, instance propre à l'Agence et composée de deux représentants du personnel et de deux représentants de la direction, a vocation à émettre un avis sur les demandes d'aide financière formulées par des agents en situation difficile.

Des représentants du personnel siègent également au **conseil d'administration**, qui s'est réuni à trois reprises en 2013.

EN SAVOIR +

Eperluette : l'association du personnel

Créée en 2001, l'association Eperluette a pour but de promouvoir les intérêts collectifs du personnel de l'Agence de la biomédecine. Grâce à elle, chacun peut participer à des activités très diverses organisées par l'association ou avec son soutien et bénéficier de prix réduits dans les domaines culturel, sportif, social et en matière de loisirs.

L'action de l'Eperluette est financée par une subvention de l'Agence (80 000 €) et les cotisations versées par les adhérents.

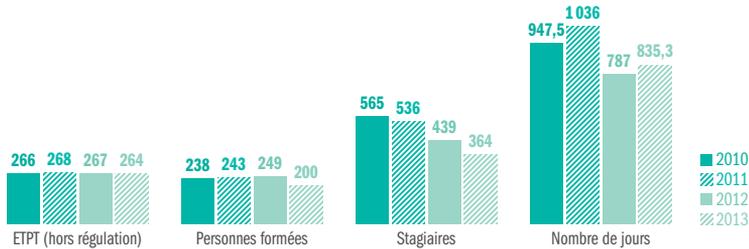
LA FORMATION INTERNE ET LES CONGRÈS

L'année 2013 est marquée pour **la formation interne** par **une réduction** de 17 % du nombre de stagiaires (364/439), de 19 % des personnels formés (200/248) et de 17 % du nombre d'actions de formation (172/209) mais par **une augmentation** de 6 % du nombre total de jours de formation (835/787), du nombre moyen de jours de formation par personne (4,2/3,2) et du nombre moyen de jours de formation par stagiaire (2,3/1,8). Globalement, 76 % du personnel a suivi une formation contre 87 % en 2012.

Le budget, qui s'élevait à 238 333 €, a été consommé à 101 %.

Une attention particulière sera portée en 2014 à la déclinaison progressive, tout au long de l'année, du plan de formation en tenant compte des impératifs de mise en œuvre des projets collectifs des directions et des priorités exprimées au titre des demandes individuelles de formation.

LA FORMATION CONTINUE EN CHIFFRES : ÉVOLUTION SUR 4 ANS



L'entretien de carrière, qui s'adresse aux collaborateurs ayant exprimé un projet d'évolution professionnelle au cours des entretiens annuels d'évaluation et dont le but est de susciter la réflexion autour de la carrière et de donner une plus grande visibilité à moyen ou long terme sur les contours des évolutions souhaitées au sein de l'Agence ou en dehors, a été proposé à **7 personnes** en 2013.

Le dispositif de **validation des acquis et de l'expérience** permettant l'obtention d'un diplôme a été choisi par 6 collaborateurs.

Certains collaborateurs s'engagent dans des formations longues et diplômantes pour poursuivre leur évolution de carrière. Les diplômes présentés sont des MBA, masters, diplômes universitaires, licences pro. Onze actions ont été inscrites au plan de formation 2013, 4 diplômes obtenus (master, DU, licence pro) et 4 formations initiées en 2012 se sont poursuivies.

Enfin, 71 demandes de droit individuel à la formation avaient été recensées en fin d'année 2012. Sur 50 accordées, 30 ont été mises en œuvre, soit 172 journées de formation.

Comme en 2012, le réseau des responsables de formation interagences a pu proposer des places vacantes sur des actions collectives transversales. L'Agence a ainsi proposé 12 places pour 3 sessions collectives et 7 agents d'autres agences se sont inscrits.

En 2013, **123 personnes** de l'Agence ont participé à **75 congrès**. Parmi ces participations, 24 % concernent des congrès à l'étranger.

Le budget de 54 000 € attribué aux congrès a été consommé à 98 %. Les coûts d'inscription ainsi que les frais d'hébergement et de transport se sont élevés à 135 447 €.

LE BILAN FINANCIER ET LA PERFORMANCE

LE BILAN FINANCIER

LES DÉPENSES ET LES RECETTES DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE DE 2009 À 2013 (EN M€)

	2009	2010	2011	2012	2013
DÉPENSES					
Fonctionnement	61,0	70,3	77,7	82,6	87,2
<i>Frais de personnel et charges associées</i>	19,3	20,6	21,1	21,1	21,3
<i>Autres charges de fonctionnement</i>	41,7	49,7	56,7	61,5	65,9
Investissement	1,7	1,8	1,8	2,2	2,6
Total des dépenses	62,7 M€	72,1 M€	79,6 M€	84,8 M€	89,8 M€
RECETTES					
Subvention de l'État ⁽¹⁾	12,1 ⁽¹⁾	13,1 ⁽¹⁾	12,5 ⁽¹⁾	11,7 ⁽¹⁾	13,6 ⁽¹⁾
Subvention de la CNAM	25,2	27,2	26	25,2	28,6
Subvention du Plan cancer		2,2	7,5	13,2	11,9
Autres subventions	0,2	0,1	0,8	0,5	1,3 ⁽⁵⁾
Ressources d'intermédiation du registre FGM	23,1	25,5	28,8	29,0	32,9
Autres ressources propres	3,1 ⁽²⁾	0,6	3,3 ⁽³⁾	1,5 ⁽⁴⁾	0,6
Total des recettes	63,7 M€	68,7 M€	78,9 M€	81,1 M€	88,9 M€

1. La subvention de l'État représente la moitié de la subvention de la CNAM. Les montants inscrits tiennent compte de l'application de la réserve (-6 %) et d'éventuelles mesures de régulation de fin d'exercice.

2. dont 2 M€ de reprise d'une provision constituée avant 2006 par l'association France Greffe de Moelle.

3. dont 2,2 M€ de produits exceptionnels, essentiellement des annulations de charges des exercices antérieurs.

4. dont 0,3 M€ de reprise sur provision et 0,5 M€ de recouvrement de subvention versée au titre du programme REIN.

5. dont 0,9 M€ pour le financement de la cohorte CKD-REIN (Agence nationale de la recherche et partenaires privés)9.

Les dépenses de l'Agence de la biomédecine en 2013 s'élèvent au total à 89,8 M€ et les recettes à 88,9 M€. Les dépenses ont progressé de 5 M€ en raison essentiellement de l'augmentation de l'activité, autofinancée, du registre France Greffe de Moelle (+3,3 M€), du recrutement de nouveaux donneurs de cellules souches hématopoïétiques en plus grand nombre que prévu budgétairement en début d'année (+0,8 M€) et du démarrage

du projet CKD-REIN (0,5 M€). Les nouvelles dépenses s'accompagnent toutefois d'une réduction importante de certains postes de charges comme les charges locatives du siège de l'Agence qui ont été renégociées (-0,6 M€) et les frais de fonctionnement (-0,7 M€). L'évolution des dépenses d'investissement correspond quant à elle à la mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information.

LA RÉPARTITION DES CHARGES DES 10 PRINCIPALES ACTIVITÉS DE L'AGENCE EN 2013 (EN M €)

	CHARGES
Direction du prélèvement et de la greffe de CSH <i>Pilotage, stratégie, évaluation des données</i> <i>Sécurité, qualité des données, recherche</i> <i>Gestion du registre FGM - activité d'intermédiation autofinancée</i> <i>Plan greffe de moelle</i>	0,727 0,494 31,280 16,573
Direction de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines <i>Pilotage, stratégie, évaluation des données</i> <i>Sécurité, qualité des données, recherche</i>	1,282 1,687
Direction du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus <i>Pilotage, stratégie, évaluation des données</i> <i>Sécurité, qualité des données, recherche</i> <i>Régulation et répartition des greffons</i>	2,169 2,614 11,350
Le registre REIN et la cohorte CKD-REIN <i>Programme REIN</i> <i>Cohorte CKD-REIN</i>	3,144 0,704
La communication de l'Agence pour la promotion du don	8,292
L'activité de police sanitaire	1,289
Le système d'information « métiers » (y compris investissements)	6,327
Les actions de formation à destination des professionnels de santé	0,906
Le centre de documentation	0,570
Investissements hors systèmes d'information	0,046

LA RÉPARTITION DES DÉPENSES PAR DOMAINE D'ACTIVITÉ EN 2013 (EN M €)

Domaine d'activité	Organes, tissus, cellules (hors moelle)	Moelle	Procréation, embryologie et génétique humaines	Programme REIN et cohorte CKD-REIN
Frais de personnels dédiés à l'activité	12,160	2,513	2,670	0,891
Charges spécifiques	4,856	47,746	1,880	2,642
Frais généraux	4,167	1,047	0,785	0,205
Charges de structure	3,547	0,933	0,864	0,246
Total coûts complets	24,730 M€	52,239 M€	6,199 M€	3,984 M€
Nombre d'ETPT	142,89 ETPT	37,59 ETPT	34,82 ETPT	9,92 ETPT



Les actions financées par l'Agence sont exposées au fil du présent rapport.

Les dépenses du domaine « Organes, tissus, cellules » sont, pour l'essentiel, constituées de charges de personnel des services de régulation et d'appui qui assurent la qualification et l'attribution des greffons sur l'ensemble du territoire. L'Agence dispose d'une bonne connaissance des acteurs et d'un niveau d'expertise reconnu par les professionnels sur ce cœur de métier de l'Établissement français des Greffes depuis sa création en 1994. C'est la raison pour laquelle les crédits affectés à ce domaine d'activité sont stables.

L'essentiel des crédits affectés au domaine « Moelle » visent les charges spécifiques des dépenses d'intermédiation du registre France Greffe de Moelle (28,9 M€), des subventions versées au titre du plan greffe de moelle – amélioration du fichier des donneurs de moelle et augmentation du nombre et de la qualité des unités de sang placentaire (Plan cancer) – (16,5 M€) et des opérations de promotion du don de moelle osseuse (1,4 M€).

Le domaine « Procréation, embryologie et génétique humaines », confié à l'Agence de la biomédecine par la loi du 6 août 2004, est pénalisé par la diminution des effectifs imposée à l'Agence de la biomédecine alors même qu'il n'a pas terminé sa montée en charge et nécessite des moyens complémentaires.

Les dépenses de la cohorte CKD-REIN, projet intégralement financé par des ressources

externes, viennent s'ajouter depuis 2012 aux charges du programme REIN (Réseau, épidémiologie et information en néphrologie) qui visent pour l'essentiel à financer le fonctionnement des relais régionaux du programme REIN.

Conclusion et perspectives

L'Agence de la biomédecine aborde les années à venir avec un souci permanent de recherche d'efficacité et d'optimisation de ses moyens pour assurer l'ensemble de ses missions et les engagements pris à travers son contrat d'objectifs et de performance pour les années 2012-2015.

Dans le domaine de la greffe d'organes, où les efforts continueront de porter sur l'augmentation du nombre de donneurs, une attention particulière devra être portée sur l'activité d'organisation des « comités donneur vivant » en relation avec l'augmentation attendue du nombre de greffes à partir de donneur vivant. Dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, des incertitudes pèsent sur le financement de l'inscription de nouveaux donneurs dont le coût s'avère difficile à prévoir ainsi que sur le niveau de stock national d'unités de sang placentaire requis.

Dans un contexte de réduction des moyens, l'Agence devra s'interroger, avec ses tutelles, sur les choix à opérer et rechercher, conformément aux objectifs fixés dans son contrat, toutes les solutions d'efficacité envisageables.

LE RENFORCEMENT DE LA MAÎTRISE DES RISQUES COMPTABLES ET FINANCIERS

OP10

Conformément à la demande de l'État, l'Agence de la biomédecine met en place le contrôle interne comptable et financier (CICF), dans l'objectif de renforcer la maîtrise des risques en la matière tout en optimisant l'organisation de l'Agence. L'enjeu est d'assurer la sincérité, la régularité, la qualité, la fiabilité des comptes de l'Agence :

- la conformité des informations comptables et financières publiées ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- la préservation des actifs ;
- la prévention et la détection des fraudes et irrégularités comptables et financières dans la mesure du possible ;
- la fiabilité des informations diffusées et utilisées en interne à des fins de pilotage ou de contrôle dans la mesure où elles concourent à l'élaboration de l'information comptable et financière publiée ;
- la fiabilité des comptes publiés et celle des autres informations communiquées en externe.

La démarche se décompose en six étapes dont la réalisation est largement engagée.

- **Mise en place d'une gouvernance** : le comité de pilotage et la gestion en mode projet sont en place depuis quatre ans et le conseil d'administration est régulièrement informé. L'échelle de maturité a été présentée au personnel en 2013.
- **Élaboration d'une cartographie des risques et de son plan d'action pluriannuel** : 7 des 9 processus identifiés ont fait l'objet d'une hiérarchisation des risques et d'un plan d'action et 2 restent à finaliser.
- **Élaboration de l'organigramme fonctionnel nominatif qui identifie les points de contrôle et de responsabilité** : 2 processus restent à finaliser.

- **Rédaction de l'ensemble des procédures de contrôle et maîtrise des risques repérés** : l'état des lieux a été réalisé sur l'ensemble des procédures existantes. Les matrices de 7 processus sont finalisées.
- **Élaboration d'un plan annuel de contrôle** précisant les contrôles de supervision envisagés, les thèmes retenus, leur périmètre, les services concernés et leur planification. Le plan de contrôle est formalisé sur le processus de « commande publique » mais il reste à compléter sur l'ensemble des processus.
- **Élaboration d'un dossier de révision** retraçant la mise en œuvre du plan de contrôle interne sur un exercice comptable donné. Il complète le compte financier et le dossier de clôture mais ne s'y substitue pas. La démarche est engagée et la formalisation définitive est en cours.



Dans le cadre de son COP, l'Agence s'est fixé comme objectif d'atteindre en 2015 un niveau de maturité du CICF égal à 5. C'est le niveau le plus élevé de cette échelle qui permet de mesurer la qualité du CICF au regard de quatre leviers : l'organisation de la fonction comptable et financière ; la documentation des procédures ; la traçabilité des acteurs et des opérations ; le pilotage.



Au travers d'une grille de lecture, une notation permet d'évaluer le niveau de chaque levier et de donner au final une note globale de 1 à 5.

À fin 2013, l'Agence de la biomédecine avait dépassé son objectif intermédiaire avec une note de 3,7 au lieu de 3. Le niveau de contrôle atteint est « standardisé » : l'organisation est structurée, la traçabilité est assurée mais il reste des marges de progression sur la documentation des procédures et le pilotage.

LA PROFESSIONNALISATION DE L'ACHAT PUBLIC

Dans le contexte de réduction des dépenses publiques et d'optimisation des moyens alloués, la qualité de l'achat public revêt une importance toute particulière car elle est source de maîtrise des coûts et d'efficacité. Les objectifs de développement durable devant également être intégrés, il y a lieu de concilier les objectifs de réduction des coûts avec ceux de protection et de mise en valeur de l'environnement, de développement économique et de progrès social.

Un état des lieux des causes d'infructuosité ainsi que des raisons qui peuvent conduire à déclarer sans suite une procédure a été effectué en 2013 auprès des sociétés candidates.

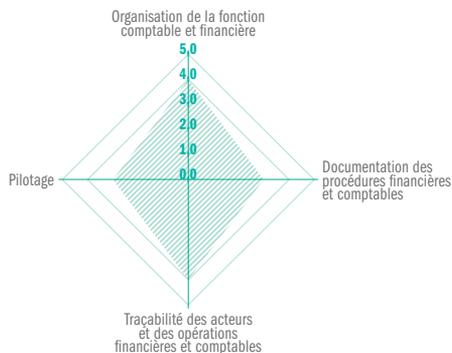
Trois types d'accords-cadres ont ainsi été conclus avec l'Union des groupements d'achats publics (UGAP) afin de réduire les délais de procédure, de bénéficier à la fois des réductions de coûts importantes que cet organisme a pu négocier ainsi que des clauses relatives au développement durable que l'UGAP intègre dans ses marchés. Des clauses environnementales et de développement durable ont été introduites dans ces contrats, comme la certification « Ecolabel européen » ou les actions d'insertion sociale.

Sur les 35 procédures lancées par l'Agence en 2013 (incluant les procédures UGAP), une seule a été déclarée infructueuse, aucune n'a été déclarée sans suite.

OP12

173

ÉCHELLE DE MATURITÉ DU CICF À FIN 2013



ANNEXES

Sigles employés

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMP	Assistance médicale à la procréation
ARS	Agence régionale de santé
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
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-TS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission nationale Informatique et Libertés
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Code de la santé publique
DGS	Direction générale de la santé (ministère de la Santé)
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (ministère de la Santé)
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DSS	Direction de la sécurité sociale (ministère de la Santé)
EFS	Établissement français du sang
EMDIS	<i>European Marrow Donor Information System</i>
EPP	Évaluation des pratiques professionnelles
ESHRE	<i>European society of human reproduction and embryology</i>
ETPT	Équivalent temps plein travaillé
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HLA	<i>Human Leukocyte Antigens</i> (antigènes d'histocompatibilité portés par les cellules des tissus responsables de la réaction de rejet des greffes)
ICSI	<i>Intra-cytoplasmic sperm injection</i> (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

MIG	Mission d'intérêt général
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
REIN	Réseau épidémiologie et information en néphrologie
RFSP	Réseau français de sang placentaire
RNR	Registre national des refus de prélèvement, géré par l'Agence de la biomédecine
SIOS	Schéma interrégional d'organisation des soins
SNIIRAM	Système national d'informations interrégimes de l'assurance maladie
SRA	Service de régulation et d'appui (Agence de la biomédecine)
SROS-PRS	Schéma régional d'organisation des soins (SROS) s'intégrant dans le projet régional de santé (PRS)
T2A	Tarifification à l'activité
TEC	Technicien d'études cliniques
TEC	Transfert d'embryons congelés (technique utilisée en AMP)
USP	Unité de sang placentaire
WMDA	<i>World Marrow Donor Association</i>
ZIPR	Zone interrégionale de prélèvement et de répartition des greffons

Suivi du contrat d'objectifs et de performance

BILAN 2013 DE MISE EN ŒUVRE DU COP - TABLEAU RÉCAPITULATIF - 21 FÉVRIER 2014

NUMÉRO	OBJECTIF DE PERFORMANCE	INDICATEUR
DÉFINITION		
OS1	Contribuer à améliorer l'accès à la greffe d'organes, de tissus et de cellules en France	
OP1	Assurer le pilotage et le suivi de la mise en œuvre du plan greffe	Taux de restitution des indicateurs du plan greffe
OS2	<ul style="list-style-type: none"> - Contribuer à l'amélioration de l'accès et à l'évaluation des pratiques en matière d'assistance médicale à la procréation, d'embryologie et de génétique humaines - Assurer le suivi des protocoles de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains 	
OP2	Définir une stratégie globale et un plan d'action pour l'ensemble des domaines de la PEGH et le suivre annuellement	Respect des délais dans le rendu des livrables
OP3-1	Anticiper le développement des techniques dans les quatre domaines de la PEGH y compris ses conséquences sur le plan éthique	Taux de dossiers d'autorisation (DA) de techniques ou d'études traités dans les délais réglementaires
OP3-2	Anticiper le développement des techniques dans les quatre domaines de la PEGH y compris ses conséquences sur le plan éthique	Rapport initial sur le dépistage de la trisomie 21 (T21)
OP4	Assurer dans le domaine de la fécondation <i>in vitro</i> le suivi des tentatives, le suivi des enfants issus de l'AMP, le suivi des donneuses d'ovocytes en l'adaptant aux outils disponibles	Publication du rapport dans les délais (données N-2)
OP5	Assurer une mission d'information du citoyen dans le domaine de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et l'embryon humain en France	
OS3	Renforcer l'intégration de l'Agence parmi les acteurs du système de santé	
OP6	Renforcer les relations de l'Agence avec les autres membres du système d'agences (EFS, INSERM, ANSM)	Taux de réalisation des actions prévues dans le cadre des programmes d'actions communes (PAC) avec HAS, ATIH, INCa, ANSM, EFS, INSERM
OP7	Formaliser les relations avec les ARS pour améliorer l'appui à la politique de santé au niveau territorial	
OP8	S'ouvrir aux parties prenantes pour renforcer la démocratie sanitaire	
OS4	Renforcer l'efficacité et la performance de gestion de l'Agence	

MODE DE CALCUL	CIBLE 2013	RÉALISÉ 2013
(Nombre d'indicateurs renseignés / total des indicateurs du plan greffe) x 100	90 %	Taux d'indicateurs restitués : 77 % En cours de restitution : 16 % Projet de restitution en 2014 : 7 % Au total : 93 % des données sont restituées ou en cours de restitution
Livrables remis conformément au calendrier	Plan d'action PEGH finalisé mi-2013	Le plan finalisé a été remis en juin 2013 à l'issue des échanges intervenus avec la DGS
Nombre de dossiers traités dans les délais sur nombre de dossiers déposés x 100	100 %	100 % 2 DA d'études traités / 2 DA d'études déposés 2 DA de techniques traités / 2 DA de techniques déposés
Livrable remis conformément au calendrier	Rapport initial pour fin 2013 sur l'état des lieux du dépistage de la T21	Rapport remis le 26 décembre 2013
Livrables remis conformément au calendrier	Périodicité annuelle à partir de fin 2013 (production et publication sur le site de l'Agence)	Les données 2010 ont été publiées sur le site de l'Agence en juillet 2013 (méthode utilisée : « diagramme en entonnoir » prenant en compte les caractéristiques de la patientèle) La publication des données 2011 est prévue en mars 2014
Aucun indicateur n'a été retenu pour cet objectif		
(Nombre d'actions réalisées / nombre d'actions prévues dans le PAC) x 100	Taux de réalisation de 100 % des actions prévues dans le cadre des PAC en cours avec : HAS, ATIH, INCa, ANSM, EFS, INSERM	Résultats au deuxième trimestre 2014
Aucun indicateur n'a été retenu pour cet objectif		
Aucun indicateur n'a été retenu pour cet objectif		

NUMÉRO	OBJECTIF DE PERFORMANCE	INDICATEUR
DÉFINITION		
OP9	Optimiser la maîtrise des risques et la gestion de crise	Indice de maturité du plan de contrôle interne
OP10	Renforcer la maîtrise des risques comptables et financiers (CICF)	Indice de maturité du CICF
OP11	Renforcer la déontologie de l'expertise	Pourcentage de déclarations d'intérêts (DI) des experts ayant participé à des groupes de travail
OP12	Poursuivre la professionnalisation de l'achat public	Pourcentage des marchés infructueux ou sans suite
OP13	Renforcer l'efficacité des systèmes d'information de l'Agence	Pourcentage annuel de réalisation du schéma directeur des systèmes d'information (SDSI)
OP14	Optimiser la gestion des ressources humaines	Pourcentage d'entretiens annuels effectués et dont les comptes rendus sont retournés dans les délais

MODE DE CALCUL	CIBLE 2013	RÉALISÉ 2013
Utilisation de l'échelle de maturité cotée de 1 à 5	État des lieux, finalisation du plan d'action et fixation de l'indice de départ (T0)	Les chantiers conduits en 2013 ne se prêtent pas à un calcul d'indice de maturité. L'état des lieux réalisé en matière de biovigilance a conduit l'Agence à proposer à la DGS par courrier du 25 juillet 2013 un nouveau partage des rôles en matière de biovigilance organes-cellules entre l'Agence de la biomédecine et l'ANSM.
Utilisation de l'échelle de maturité cotée de 1 à 5	3	3,7
(Nombre de déclarations d'intérêts collectées pour les experts soumis à déclaration publique d'intérêts (cf. décision direction générale) ayant participé à l'un des sept comités ou instances dans l'année / Nombre d'experts ayant participé à ces réunions dans l'année) x 100	100 %	Instances et comités soumis à déclaration publique d'intérêts : $(164/164) \times 100 = 100 \%$
(Nombre de marchés ayant été déclarés infructueux ou sans suite au cours de l'exercice / Nombre total de marchés publiés au cours de l'exercice) x 100	8 %	2,86 %
(Nombre de projets réalisés sur la période considérée / nombre de projets répertoriés dans le SDSI sur la même période) x 100 La plupart des projets décrits dans le schéma directeur sont pluriannuels et sont composés de plusieurs grandes phases ou jalons. Le calcul de l'indicateur tient compte de ces phases ou jalons. Ainsi, le nombre total de phases ou jalons inscrits au SDSI sur la période 2012-2015 est de 132.	2012 : 27 % 2013 : 55 %	Fin 2012 : 31 % (41 projets, phases ou jalons réalisés / atteints avec succès en 2012) Fin 2013 : 61,3 % (40 projets, phases ou jalons réalisés / atteints avec succès en 2013)
(Nombre de documents collectés dans le délai imparti rapporté au nombre d'agents concernés par cette procédure) x 100	100 %	100 %

La composition des instances

CONSEIL D'ADMINISTRATION 2011-2014 (Présidente du conseil, Pr Mauricette Michallet)

MEMBRES DE DROIT

Benoît Vallet	Directeur général de la santé (DGS), ministère de la Santé
Jean Debeaupuis	Directeur général de l'offre de soins (DGOS), ministère de la Santé
Pierre Ricordeau (intérim)	Secrétaire général des ministères chargés des Affaires sociales
Thomas Fatome	Directeur de la sécurité sociale (DSS), ministère de la Santé
Gustavo Gonzalez-Canali	Sous-directeur de la santé et du développement humain, ministère des Affaires étrangères
Denis Morin	Directeur du budget, ministère du Budget
Carole Champalaune	Directeur des affaires civiles et du sceau, ministère de la Justice
Roger Genet	Directeur général pour la recherche et l'innovation, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
Yves Lévy	Président de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)
Alain Fuchs	Directeur général du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)
François Toujas	Président de l'Établissement français du sang (EFS)
Dominique Maraninchi	Directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

MEMBRES NOMMÉS

Représentants des agences régionales de santé

Titulaires

Claude d'Harcourt	Directeur général de l'Agence régionale de santé de Lorraine
Monique Cavalier	Directrice générale de l'Agence régionale de santé de Midi-Pyrénées
Dr Marie-Jeanne Choulot	Médecin inspecteur de santé publique à l'Agence régionale de santé de Franche-Comté

Suppléante

Sylvie Mansion	Directrice générale de l'Agence régionale de santé de Franche-Comté
----------------	---

Représentants de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Titulaire

Pr Luc Barret	Médecin conseil national
---------------	--------------------------

Suppléant

Pr François Alla	Médecin conseil
------------------	-----------------

Représentants du Conseil national de l'ordre des médecins

Titulaire

Dr Jean-Pierre Gicquel	Médecin généraliste, Lorient
------------------------	------------------------------

Suppléant

Dr François Stephani	Médecin généraliste, Cherbourg
----------------------	--------------------------------

Représentants du Conseil central de la section G de l'ordre des pharmaciens

<i>Titulaire</i> Jean-Luc Benhaim	LABM, Clamart
--------------------------------------	---------------

<i>Suppléant</i> Frédéric Lahiani	LABM, Rosny sous Bois
--------------------------------------	-----------------------

Personnalités qualifiées en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

<i>Titulaires</i> Pr Emmanuel Morelon	Service de médecine de transplantation et immunologie clinique, hôpital Edouard Herriot, hospices civils de Lyon
Pr Denis Castaing	Département hépatobiliaire, hôpital Paul Brousse, Villejuif
Pr Bruno Riou	Chef de service, service d'accueil des urgences, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP
Dominique Schmitt	Cadre de santé transplantation, hospices civils de Strasbourg

<i>Suppléants</i> Dr Marc Stern	Service de pneumologie, hôpital Foch, Suresne
Pr Frédéric Gauthier	Service de chirurgie pédiatrique, hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre
Pr Didier Blaise	Département de greffes, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Catherine Fournier	Infirmière de coordination, hôpital Necker, 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

<i>Titulaires</i> Pr Didier Lémy Pr Rachel Lévy	Service d'obstétrique, centre hospitalier universitaire Estaing, Clermont-Ferrand Service d'histologie, embryologie, cytogénétique, hôpital Jean Verdier, groupe hospitalier hôpitaux universitaires Paris – Seine Saint Denis, groupement hospitalier universitaire Nord, AP-HP
Pr Jean-Luc Bresson	Service de génétique et biologie de la reproduction, centre hospitalier universitaire, Besançon
Pr Philippe Jonveaux	Service de génétique, centre hospitalier universitaire, Nancy

<i>Suppléants</i> Pr Jean-Marie Jouannic	Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Armand Trousseau, groupe hospitalier Armand Trousseau-La Roche Guyon, AP-HP
Dr Isabelle Denis	Service de gynécologie-obstétrique et de médecine de la reproduction, hôpital Côte de Nacre, centre hospitalier universitaire, Caen
Pr Jean-François Guérin	Service de biologie de la reproduction, hôpital Femme Mère Enfant, groupement hospitalier Est, hospices civils de Lyon
Pr Michel Goossens	Service de biochimie, hôpital Henri Mondor, groupement hospitalier universitaire Sud, AP-HP

Représentants d'établissements de santé proposés respectivement par la Fédération hospitalière de France, par la Fédération de l'hospitalisation privée (FHP) et la Fédération des établissements hospitaliers et d'assistance privés (FEHAP) à but non lucratif

<i>Titulaire</i> Dr Régis Aubry Thierry Béchu Olivier Vallet	Patricien hospitalier au centre hospitalier universitaire de Besançon Délégué général de la FHP-MCO (médecine-chirurgie-obstétrique) Directeur du centre chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson
---	---

<i>Suppléant</i> Pr Jean-Luc Schmutz	Président de la commission médicale d'établissement, centre hospitalier universitaire de Nancy
Fatiha Atouf	Juriste de la FHP-MCO (médecine-chirurgie-obstétrique)
Stéphanie Rousval-Auville	Directrice adjointe du secteur sanitaire de la FEHAP

Représentant des organisations syndicales et professionnelles de biologie médicale

<i>Titulaire</i> Dr Anne Mainardi	Laboratoire d'analyses médicales, Lille
--------------------------------------	---

<i>Suppléant</i> Dr Patrice Blouin	Laboratoire d'analyses médicales, Bayonne
---------------------------------------	---

Représentants élus par le personnel de l'Agence

<i>Titulaires</i> Geneviève Bernède Ann Pariente-Khayat	<i>Suppléantes</i> Hélène Logerot-Puissochet Aurélié Deshayes
---	---

CONSEIL D'ORIENTATION 2011-2014 (Président du conseil, Pr Patrick Niaudet)**Représentants du Parlement, du Conseil d'État, de la Cour de cassation, du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), de la Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDH)**

Jean-Louis Touraine	Député désigné par l'Assemblée nationale
Jean-Sébastien Vialatte	Député désigné par l'Assemblée nationale
Philippe Vigier	Député désigné par l'Assemblée nationale
Gilbert Barbier	Sénateur désigné par le Sénat
Catherine Deroche	Sénatrice désignée par le Sénat
Bernard Cazeau	Sénateur désigné par le Sénat
Alain Milon	Sénateur désigné par le Sénat
Pascale Fombeur	Conseillère d'État au Conseil d'État désignée par le vice-président de ce conseil
Frédérique Dreifuss-Netter	Conseillère à la Cour de cassation désignée par le premier président de cette cour
Pr Jean-Louis Vildé	Membre du CCNE désigné par le président de ce comité
Pierre Lyon-Caen	Membre de la CNCDH désigné par le président de cette commission

Experts scientifiques spécialisés dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire

Dr Jean-Marie Kunstmann	Service d'histologie-embryologie biologie de la reproduction, hôpital Cochin
Pr Dominique Bonneau	Service de génétique médicale, CHU d'Angers
Dr Jacqueline Mandelbaum	Service histologie à orientation biologie de la reproduction, hôpital Tenon
Experts scientifiques spécialisés en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules	
Dr Alain Tenaillon	Société de réanimation de langue française
Pr Jean-Pierre Jouet	Service des maladies du sang, hôpital Claude Huriez, CHU de Lille

Personnes qualifiées ayant une expérience dans les domaines d'activité de l'Agence et personnes qualifiées dans le domaine des sciences humaines, sociales, morales ou politiques

Dr Gérard Seyeux	Médecin, La Rochelle
Suzanne Rameix	Philosophe, directrice du département d'éthique, hôpital Henri Mondor, Créteil, AP-HP
Nicolas Aumonier	Philosophe, université de Grenoble
Pierre Levy-Soussan	Pédopsychiatre, Paris
Ingrid Callies	Conseillère pour l'éthique de la recherche, Institut Pasteur et chercheur associé, laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, université René Descartes - Paris 5

Représentants d'associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, d'associations de personnes handicapées, d'associations familiales ou d'associations œuvrant dans le domaine de la protection des droits des personnes

Jean-François Malaterre	Association française contre les myopathies (AFM)
Marie-Françoise Baraton	Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)
Bruno Gaurier	Association des paralysés de France (APF)
Henri Joyeux	Union nationale des associations familiales (UNAF)
Sylvie Bunford	Association « AMPhore »
Danièle Lochak	Ligue des droits de l'homme (LDH)

COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE 2012-2015

Présidence

Collège spécialisé en greffe

Pr Maryvonne Hourmant Service de néphrologie, CHU de Nantes

Collège spécialisé en procréation, embryologie et génétique

Pr Jean-François Guérin Laboratoire de biologie de la reproduction et du CECOS, HCL

INSTITUTIONNELS

Société française de santé publique
en attente de nomination

Association des épidémiologistes de langue française (ADLF)

Dr Corinne Le Goaster Secrétariat général du Haut conseil de la santé publique

INSERM

Pr Dominique Franco Hôpital Paul Brousse, U972, unité « Les cellules souches : de leurs niches à leurs applications thérapeutiques »

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Nicolas Ferry Département de l'évaluation des produits biologiques

PRÉLÈVEMENT ET GREFFE

Pr Lionel Badet Service d'urologie et chirurgie de la transplantation, hôpital Édouard-Herriot

Pr Benoît Barrou Service d'urologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Pr Sophie Caillat-Zucman Laboratoire d'immunologie, hôpital Robert Debré, AP-HP

Dr Julien Charpentier Service de réanimation médicale, groupe hospitalier Cochin, AP-HP

Pr Eric Deconinck Service d'hématologie adultes, hôpital Jean Minjot, CHU de Besançon

Pr Bernard Delbosc Service d'ophtalmologie, hôpital Jean Minjot, CHU de Besançon

Frédérique Demont	Coordination hospitalière de prélèvement, hôpital Cimiez, CHU de Nice
Pr Sébastien Dharancy	Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille
Pr Christophe Duvoux	Service d'hépto-gastro-entérologie hôpital Henri-Mondor, AP-HP
Pr Denis Glotz	Service de néphrologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP
Pr Maryvonne Hourmant	Service de néphrologie et immunologie clinique, CHU de Nantes
Pr Georges Karam	Service d'urologie, CHU de Nantes
Dr Jean-Jacques Lataillade	Banque de tissus et unité de thérapie cellulaire, Centre de transfusion sanguine des armées, Clamart
Dr Anne Legendre	Direction médicale, Établissement français du sang, La Plaine Saint-Denis
Agnès Lévy	Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Antoine Bécclère, AP-HP
Pr Gilbert Massard	Service de chirurgie thoracique et cardiaque, hôpitaux universitaires de Strasbourg
Pr Philippe Menasche	Service de chirurgie cardio-vasculaire B, hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP
Pr Pierre Merville	Département de néphrologie, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Pr Denis Morin	Pôle Enfant, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier
Pr François Pattou	Service de chirurgie générale et endocrinienne, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille
Pr Catherine Paugam	Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Beaujon, AP-HP
Pr Xavier Rogiers	<i>Dept. of Surgery and Transplantation, University Hospital and Medical School Gent (Belgique)</i>
Pr Ephrem Salame	Service de chirurgie hépato-biliaire et digestive, CHU de Tours
Dr Olivier Scatton	Service de chirurgie hépato-biliaire et transplantation hépatique, hôpital Saint-Antoine, AP-HP
Dr Laurent Sebbag	Pôle de transplantation cardiaque, hôpital Louis Pradel, HCL
Pr Jean-Luc Taupin	Laboratoire d'immunologie et d'immunogénétique, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Pr Gabriel Thabut	Service de pneumologie, hôpital Bichat, AP-HP
Dr Marc-Olivier Timsit	Service d'urologie, hôpital européen Georges Pompidou AP-HP
PROCRÉATION, EMBRYOLOGIE ET GÉNÉTIQUE HUMAINES	
Pr Benoit Arveiler	Service de génétique médicale, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Dr Joëlle Belaisch-Allart	Service de gynécologie obstétrique, Centre hospitalier des quatre villes, Sèvres
Pr Alexandra Benachi	Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine Bécclère, AP-HP
Pr Louis Bujan	CECOS Midi-Pyrénées, hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse
Dr Patrice Clément	Laboratoire d'analyses biologiques médicales Clément, Le Blanc-Mesnil
Pr Petra de Sutter	Département de médecine de la reproduction, hôpital universitaire, Gent (Belgique)

Pr Marc Delpech	Service de génétique oncologique, maternité, hôpital Cochin, AP-HP
Dr Claude Giorgetti	Laboratoire Caparros Giorgetti, Marseille
Mr Nikos Kalampalikis	Laboratoire « groupe de recherche en psychologie sociale », Institut de psychologie, Université Lyon 2
Dr Nathalie Leporrier	Laboratoire de cytogénétique, CHU de Caen
Pr Sylvie Manouvrier	Service de génétique clinique Guy Fontaine, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille
Pr Philippe Merviel	Centre de gynécologie-obstétrique, CHU d'Amiens
Pr Françoise Muller	Laboratoire de biochimie-hormonologie, hôpital Robert Debré, AP-HP
Dr Bernard Nicollet	Médocentre, clinique du Val d'Ouest, Ecully
Dr Michèle Scheffler	Cabinet libéral, Nancy
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet	Service de génétique oncologique, Institut Curie, Paris
Pr Gérard Tachdjian	Service d'histologie, embryologie, cytogénétique et biologie de la reproduction, hôpital Antoine Béchère, AP-HP

COMITÉ D'EXPERTS « RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES HUMAINES ET L'EMBRYON HUMAIN »

Erwan Bezard <i>Neurosciences, Parkinson</i>	Institut des maladies neurodégénératives (CNRS UMR 5293), université de Bordeaux
Déborah Bourc'his <i>Épigénétique</i>	Unité de génétique et de biologie du développement, Institut Curie
Pierre Fouchet <i>Différenciation germinale</i>	Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire, CEA (unité 967)
Hélène Gilgenkrantz <i>Endocrinologie</i>	Département « Endocrinologie, métabolisme et cancer », Institut Cochin (INSERM DR2)
Pr Christian Hamel <i>Maladies neurologiques ou neurodégénératives</i>	Équipe « Génétique et thérapie des cécités rétiniennes et du nerf optique », Institut des neurosciences de Montpellier (INSERM U1051)
Dr Virginie Lambert <i>Cardiopédiatrie et thérapie cellulaire</i>	Centre chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson
Dr Roger Léandri <i>Embryologie, assistance médicale à la procréation</i>	Laboratoire de biologie de la reproduction, hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse
Catherine Patrat <i>Assistance médicale à la procréation</i>	Service d'histologie-biologie de la reproduction, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP
Luc Sensebé <i>Manipulation des cellules souches</i>	IFR150 STROMALab (UMR 5273 UPS - CNRS - EFS - INSERM U1031), Toulouse
Antoine Toubert <i>Immunologie</i>	Institut universitaire d'hématologie (UMR 940), hôpital Saint-Louis, AP-HP

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DANS L'AUTISME : APPRÉHENDER ET COMMUNIQUER

Auteurs : Catherine Barthélémy, Xavier Briffault, Brigitte Chamak, Marcel Hérault, Christel Prado, Anne Fagot-Largeault

1. Introduction

1.1 CONTEXTE

D'abord décrit comme une forme précoce de psychose schizophrénique, l'**autisme** est maintenant inscrit au chapitre des troubles globaux du neurodéveloppement affectant, dès le début de la vie, la communication sociale et l'adaptation à l'environnement humain.

L'autisme qui, par définition, apparaît avant l'âge de trois ans, se caractérise par des troubles dans trois secteurs du comportement :

- la socialisation : l'enfant avec autisme semble solitaire dans son monde. Il joue seul, on pourrait penser qu'il est sourd. Il réagit avec les personnes comme si elles étaient des objets. Son contact oculaire est particulier. Sa mimique est pauvre. Le partage émotionnel lui est difficile ;
- la communication : il ne parle pas ou, si son langage existe, il s'inscrit rarement dans un échange d'informations, un dialogue avec autrui ;
- l'adaptation : l'enfant avec autisme est attaché à "l'immuabilité dans son environnement". Le moindre changement, les événements imprévisibles peuvent provoquer chez lui angoisse et agressivité. Le répertoire de ses activités est réduit, répétitif. Lorsqu'il est seul ou avec les autres, l'enfant est animé de mouvements stéréotypés, battements, rotations ou balancements d'une partie ou de l'ensemble du corps.

Ces troubles sont présents à des degrés divers selon les personnes et ils persistent

à l'âge adulte. La variabilité de l'expression clinique résulte non seulement du degré d'autisme mais aussi de son association à d'autres troubles (retard mental, troubles moteurs, sensoriels et perceptifs, épilepsie...).

La classification internationale des maladies (CIM-10), élaborée en 1992 par l'Organisation mondiale de la santé, ainsi que la classification du « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » (DSM-4R), mise au point en 1994 par l'*American Psychiatric Association*, placent l'autisme dans la catégorie des troubles envahissants du développement (TED). En mai 2013, la dernière mise à jour du DSM (DSM-5), crée la catégorie de **Troubles du spectre autistique** (TSA). Le diagnostic de l'autisme est clinique et il n'existe aucun marqueur biologique ni aucun test diagnostique validé à ce jour.

Autrefois considéré comme une maladie rare, sévère et incurable, l'autisme est devenu, avec la création de la catégorie des TED, puis des TSA, un syndrome hétérogène incluant des sujets sans langage avec des problèmes de communication sévères et des personnes aux capacités cognitives et langagières importantes mais présentant des difficultés d'interactions sociales et des intérêts restreints. Avec l'élargissement des critères diagnostiques proposé par les classifications internationales et américaines au milieu des années 1990, les représentations ont changé, la prévalence de l'autisme a augmenté et les marchés potentiels liés à l'autisme se sont multipliés (tests d'évaluations, formations pour les professionnels et les parents, tests génétiques, dosages biologiques, régimes alimentaires,

médicaments, multiples thérapies, ouvrages en tous genres).

Compte tenu des évolutions de la définition de l'autisme et des troubles associés, les données épidémiologiques ont beaucoup varié et il est difficile d'avoir une estimation fiable de la prévalence de l'autisme aujourd'hui. Les dernières études épidémiologiques menées en France ont été publiées durant les années 1990 par le Pr Eric Frombonne (1992, 1997 et 1999). Entre la première et la dernière étude, la prévalence est passée d'environ 5/10 000 à environ 20/10 000. Les recommandations de la Haute autorité de santé concernant l'« autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent », publiées en mars 2012, estiment la prévalence de l'autisme à une naissance sur cent. Mais en l'absence d'étude épidémiologique récente, ce chiffre n'est pas vérifiable.

Avec la création de la catégorie des TSA, sont entrées dans la catégorie « autisme » des personnes capables de parler et ne présentant pas de déficiences intellectuelles. De fait, la prévalence a augmenté et les sources de confusion se sont multipliées. L'extrême hétérogénéité des formes d'autisme ne permet pas la généralisation : ce qui va être possible pour certains ne le sera pas pour d'autres et lorsque se diffuse l'idée d'un remède de l'autisme il ne s'agit, au mieux, que de la diminution apparente d'un symptôme à un moment donné ou de l'amélioration d'une capacité cognitive évaluée sur une période courte.

La composante médicale de l'autisme est importante puisque les maladies associées y occupent une place non négligeable. Par ailleurs, les problèmes d'ordre médical sont difficilement pris en charge par les médecins généralistes compte tenu des difficultés et des spécificités liées à l'autisme.

Bien qu'il n'existe pas à ce jour de traitement pharmacologique spécifique de l'autisme qui en cible directement la cause, des médicaments sont utilisés actuellement afin de traiter certains symptômes associés. Ces médicaments sont toujours prescrits en complément

des thérapies éducatives et généralement hors AMM, en fonction de l'expérience du clinicien et de sa connaissance de la littérature scientifique. L'information des familles dans ce domaine reste un aspect primordial trop souvent négligé. Beaucoup de textes abordent d'une façon générale la communication avec les proches, mais jamais dans une stratégie de décryptages des recherches cliniques en cours.

En plus de ces médicaments actuellement prescrits visant à traiter des symptômes associés, des études sont en cours afin d'identifier des traitements plus spécifiques. Ces recherches font régulièrement l'objet de publications montrant des résultats parfois encourageants qui laissent entrevoir de nouvelles cibles thérapeutiques. Les publications « d'avancées thérapeutiques » dans le domaine de l'autisme soulèvent fréquemment des espoirs excessifs, mais aussi des désillusions regrettables. Ce phénomène est visible dans l'ensemble du champ de la santé mentale, de la psychiatrie, et plus généralement de la médecine, mais il est plus particulièrement intense dans le domaine de l'autisme, pour des raisons qui seront développées par ailleurs. Il en résulte des souffrances exacerbées pour les personnes avec autisme et leurs proches, une méfiance à l'égard des scientifiques et des soignants, et des dégradations évitables des prises en charge, avec des stratégies thérapeutiques erratiques, soumises aux effets de mode et au bruit médiatique, et qui ne bénéficient finalement que peu des connaissances utilisables produites scientifiquement.

Pour autant, une partie des difficultés pourrait être évitée pour les personnes ayant l'intérêt personnel le plus direct dans lesdites « avancées thérapeutiques », à savoir les personnes avec autisme et leurs proches, si ces personnes pouvaient disposer de ressources d'analyse des discours des scientifiques et/ou des soignants leur permettant de comprendre les enjeux, et d'en faire un usage pertinent dans leur participation au processus de prises de décision thérapeutiques, en relation avec ceux qui sont en position de délivrer des soins.

1.2 OBJECTIFS

Dans ce contexte, les objectifs de cette synthèse sont :

- Le descriptif des traitements médicamenteux actuellement utilisés dans l'autisme

et des recherches en cours d'évaluation, en mettant l'accent, à travers un exemple, sur les biais d'interprétation résultant d'une méconnaissance des systèmes d'évaluation (grilles) souvent très complexes ;

- La proposition de modalités de communication sur la place des traitements pharmacologiques dans l'autisme ainsi que sur les résultats des recherches en cours visant à développer de nouveaux traitements.

2.ÉTAT DES LIEUX DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES UTILISÉS DANS L'AUTISME : PRINCIPALES INDICATIONS, MODALITÉS DE COMMUNICATION ET RECHERCHES EN COURS D'ÉVALUATION

2.1 PLACE ACTUELLE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DANS L'AUTISME : RAPPORT DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)

Comme il a été dit précédemment, il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapeutiques curatives de l'autisme. Cependant, un accompagnement adapté précoce prenant en compte les capacités de l'enfant et ses types de troubles lui permettra d'optimiser son potentiel de communication et de socialisation. La précocité d'un accompagnement adapté est, en effet, un des facteurs pronostiques de l'évolution d'un enfant avec autisme, parallèlement à l'absence de retard mental et au développement d'un langage oral fonctionnel. Les bases physiopathologiques de type neurodéveloppemental des troubles du spectre autistique expliquent l'importance de la précocité de la mise en place d'éducation, de rééducations et de soins. Les phases précoces du développement sont caractérisées par une forte plasticité cérébrale qui va faciliter l'efficacité des apprentissages, des rééducations et des soins mis en place.

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique des troubles (qui renvoie à une probable hétérogénéité physiopathologique), le projet personnalisé global et coordonné (éducation, rééducation, soins) doit être défini pour chaque sujet et au plus proche des avancées scientifiques dans le domaine. Il existe différents types d'interventions, de rééducations et de thérapies qui peuvent être proposés et le choix de celles-ci va se faire notamment en fonction du degré de sévérité d'autisme, du degré de retard éventuellement associé, du niveau de langage oral, de la nature de la sémiologie au premier plan à un temps donné de l'évolution.

En mars 2012, la Haute autorité de santé (HAS) a publié, conjointement avec l'Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et des services sociaux et médico-sociaux (ANESM) des recommandations concernant l'« autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent ». Ce rapport incluait notamment un chapitre sur les « traitements médicamenteux et autres traitements biomédicaux » qui s'inscrit dans le contexte plus général du projet personnalisé global.

Dans ce chapitre, il est d'abord précisé qu'aucun traitement médicamenteux ne guérit l'autisme ou les TED. Cependant, certains médicaments sont nécessaires au traitement de pathologies fréquemment associées aux TED (ex. épilepsie) et d'autres peuvent avoir une place, non systématique et temporaire.

Le chapitre a pour objectif de répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la place des traitements médicamenteux dans la stratégie globale ?
- Quelle est l'efficacité et la sécurité des médicaments ?
- Quels sont les traitements médicamenteux ou autres traitements biomédicaux jugés inappropriés ?

Au vu des données publiées, il y a absence de consensus sur la stratégie médicamenteuse la plus appropriée dans le cadre des troubles du comportement (peu d'études contrôlées randomisées, effectifs restreints, effets indésirables fréquents, majorité des molécules hors AMM). Actuellement, les principales indications des traitements médicamenteux sont symptomatiques :

- la douleur, l'épilepsie ou les comorbidités somatiques qui ont une influence sur le comportement, actuellement sous-diagnostiquées (syndrome abdominal aigu, abcès dentaire, troubles du transit, troubles digestifs, céphalées...);
- les troubles psychiatriques associés au TED (dépression, anxiété), les troubles du sommeil, les troubles du comportement (hyperactivité ou auto-agressivité).

Dans tous les cas, il est préconisé de :

- fournir aux parents une information claire ;
- respecter le caractère exceptionnel d'une prescription initiale de psychotrope (neurologue ou psychiatre) car il n'y a pas d'argument en faveur de l'association de traitements psychotropes ;

- pour le suivi de tous les traitements, d'établir une fiche de suivi standardisée sur la base d'instruments cliniques (ABC, CARS, Vineland), et d'examens cliniques et complémentaires en particulier pour les traitements antipsychotiques selon les recommandations de l'AFSSAPS (2010).

2.2 PRINCIPALES INDICATIONS DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX (EXTRAIT DU RAPPORT DE LA HAS)

Troubles sévères du comportement

- Irritabilité, stéréotypie et hyperactivité
 - halopéridol *versus* placebo (autisme infantile, n = 126 sujets traités de 2 à 8 ans, 1^{re} étude 1978)
 - rispéridone *versus* placebo et rispéridone *versus* halopéridol (principalement autisme infantile, une étude avec syndrome d'Asperger et TED non spécifiés, n = 89 sujets traités de 2 à 18 ans, 1^{re} étude 2004)
 - aripiprazole *versus* placebo (autisme infantile, n = 213 sujets traités de 6 à 17 ans, 1^{re} étude 2009)
- Hyperactivité
 - méthylphénidate *versus* placebo (TED, n = 97 sujets traités de 3 à 14 ans)

NB : les effets indésirables sont fréquents : nausées, douleur, énurésie, signes extrapyramidaux, troubles cardiaques, métaboliques.

Troubles du sommeil

En cas de troubles du sommeil retentissant sévèrement sur les capacités d'apprentissage ou la qualité de vie..., la prescription de mélatonine sous forme magistrale peut être envisagée, sous réserve d'une surveillance médicale du rapport bénéfice-risque (accord professionnel) (mélatonine *versus* placebo ; n = 35 sujets pendant 4 semaines, 2 à 16 ans ; 1^{re} étude 2006).

Troubles psychiatriques associés (dépression, anxiété)

La littérature la plus documentée porte sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et apparentés. Les ISRS n'ont pas l'AMM dans l'indication des TED. Ils sont cependant indiqués pour des troubles associés aux TED tels que les troubles anxieux et les troubles dépressifs. D'après 3 enquêtes de pratiques réalisées aux États-Unis et citées par la revue systématique de l'Agence Américaine pour la Recherche et la Qualité en Santé (AHRQ), les ISRS font partie des médicaments les plus prescrits pour les enfants et adolescents avec TED. Les études les plus récentes se sont intéressées aux effets éventuels des ISRS sur les comportements répétitifs et stéréotypés. En janvier 2012, ils font l'objet d'une surveillance renforcée par l'AFSSAPS du fait de risque d'impact sur la croissance et la maturation sexuelle (site AFSSAPS consulté le 18 janvier 2012).

Autres traitements médicamenteux

- La sécrétine n'a pas d'indication (non-efficacité démontrée, grade A).
- Traitements non recommandés chez les enfants/adolescents avec TED en vue de réduire les symptômes liés aux TED :
 - immunothérapie ;
 - chélation des métaux lourds ;
 - traitements antibiotiques ;
 - traitements antifongiques ;
 - vitamines, régimes sans gluten et sans caséine, acides oméga-3 ;
 - dextrométhorphan ;
 - famotidine ;
 - amantadine et sédatifs (benzodiazépines, antihistaminiques).
- L'insuffisance de preuve et l'expérience clinique ne permettent pas de recommander la naltrexone ou les alpha 2 adrénergiques (clonidine, guanfacine) (accord d'experts).

2.3 NÉCESSITÉ D'UNE COMMUNICATION AUPRÈS DE PERSONNES AUTISTES ET DE LEUR FAMILLE SUR LA PLACE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DES SYMPTÔMES DE L'AUTISME

Informar les familles sur les traitements pharmacologiques des symptômes de l'autisme nous impose d'analyser 3 points clefs :

- Quels sont les moments clefs de la vie qui amènent une personne autiste ou sa famille à se poser la question du recours ou non à des traitements pharmacologiques des symptômes de l'autisme ?
- Quels sont les acteurs de l'information ?
- Quelle forme peut être donnée à cette information ?

La cible est parfaitement connue : les familles des personnes avec autisme et les personnes autistes elles-mêmes.

Nul ne peut entamer une telle analyse sans poser le contexte dans lequel se retrouvent les familles au moment où le recours à un traitement est proposé. Ce contexte vient de l'histoire de la progression de la connaissance de ce syndrome. A partir du moment où l'autisme a été envisagé comme un trouble de la relation entre une mère et son enfant, la place de la pharmacologie n'est venue que répondre aux symptômes sans jamais en interroger la cause : troubles du sommeil, auto-ou hétéroagressivité, hyperactivité, anxiété ou état dépressif.

Les moments clefs de la vie :

- l'annonce du diagnostic ;
- l'entrée dans la vie sociale (lieux d'accueil petite enfance, scolarisation en milieu ordinaire ou en IME) ;
- les changements physiologiques de l'adolescence ;
- les ruptures familiales (arrivée d'un frère ou d'une sœur, séparation du couple, décès d'un des deux parents, décès d'un membre de la famille, déménagement, départ de la fratrie du domicile familial) ;

- l'accès à un premier emploi quel que soit le secteur ;
- la naissance d'une relation affective ;
- le départ du domicile pour un lieu de vie autonome ou séparé de la famille ;
- les hospitalisations ;
- etc.

Autant de moments charnières de la vie où les personnes autistes et leur famille doivent pouvoir bénéficier de moments d'échanges avec un spécialiste qui doit pouvoir réinterroger le cadre et les conditions de vie.

Le recours à la pharmacopée ne fait pas partie de la palette de réponses utilisées lors de l'annonce du diagnostic à la famille. Aucune information sur les traitements pharmacologiques n'est en général faite par l'équipe avec laquelle un lien de confiance s'est instauré. Les questions ne se poseront donc que lorsqu'un symptôme sera devenu insupportable pour la personne elle-même ou pour son entourage.

2.4 RECHERCHES EN COURS : MOLÉCULES CIBLES ET MÉCANISMES IMPLIQUÉS (EXTRAIT DE L'ARTICLE DE F. BONNET-BRILHAULT CITÉ EN RÉFÉRENCE)

Les recherches se poursuivent dans le domaine pharmacologique. Là encore, aucune thérapeutique n'est actuellement validée comme thérapeutique de routine des symptômes du noyau de l'autisme.

Différentes classes de psychotropes sont utilisées dans l'autisme, notamment les antipsychotiques sur la sémiologie comportementale non spécifique. Un accord récent de la *Food and Drug Administration* a été accordé à l'un d'entre eux (aripiprazole) aux États-Unis pour les troubles de la régulation émotionnelle chez les enfants de plus de 6 ans avec TED. Deux études concernant des molécules spécifiques ont par ailleurs été récemment publiées. Ces études portent sur

de très petites séries mais elles mettent en évidence des effets qui semblent plus spécifiques sur les troubles autistiques. Un effet a ainsi été rapporté avec le bumétanide, diurétique inhibiteur spécifique des transporteurs NKCC1 ayant pour effet de réduire la concentration de chlore intracellulaire et par conséquent modifiant l'activité GABAergique qui devient ainsi inhibitrice (cf. chapitre suivant).

Une étude portant sur des patients présentant un autisme de type Asperger a par ailleurs mis en évidence un effet bénéfique sur les capacités de socialisation, en situation expérimentale, de l'ocytocine, hormone impliquée dans les interrelations mère/bébé. Ces études nécessitent d'être répliquées dans de larges populations et contre placebo pour être validées comme de nouvelles thérapeutiques de l'autisme.

Enfin, après des premières études chez l'animal, un essai clinique a débuté chez des patients porteurs du syndrome de l'X fragile, syndrome dans lequel des troubles autistiques sont fréquemment retrouvés. La molécule utilisée est un antagoniste spécifique des récepteurs au glutamate de type mGluR5 qui permet d'atténuer l'hyperexcitabilité de la voie du glutamate, démontrée dans le modèle souris du syndrome de l'X fragile. Les premières données chez l'homme mettent en évidence une réduction des troubles du comportement, notamment des comportements répétitifs.

2.5 NÉCESSITÉ DE VALIDER TOUTE NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PAR UNE RECHERCHE CLINIQUE - L'ABSENCE DE RÉSULTATS DOCUMENTÉS PEUT CONDUIRE À DES POLITIQUES HASARDEUSES : L'EXEMPLE DES CHÉLATEURS

Les recherches en cours font parfois état de perspectives encourageantes. Toutefois, toute nouvelle molécule et tout nouveau traitement doivent faire l'objet d'une évaluation sous forme d'essais cliniques. Sans étude correctement documentée (dont les résultats sont publiés dans une revue scientifique ou médicale à comité de lecture) et validée par une autorité sanitaire, incluant un ou plusieurs essais à grande échelle sur un effet important, la prescription peut avoir des conséquences négatives.

Ainsi, des traitements chélateurs sont parfois proposés pour l'autisme, l'hypothèse étant que celui-ci serait dû à un empoisonnement par des métaux lourds (plomb, mercure, etc.). Des agents chélateurs, tels que l'éthylène diamine tétraacétique (EDTA) et l'acide dimercaptosuccinique (DMSA), sont proposés pour éliminer ces métaux. Mais ils présentent des risques puisqu'ils se lient et éliminent également des minéraux indispensables à l'organisme comme le magnésium. Comment s'est propagée l'idée que la chélation pouvait être un remède à l'autisme ? Cette question renvoie à la création, aux États-Unis, d'un institut de recherche alternatif sur l'autisme mis en place à la fin des années 1960 par Bernard Rimland, psychologue et père d'un enfant autiste.

Création d'un institut de recherche alternatif

Bernard Rimland, figure majeure du mouvement associatif américain, visait à éliminer la représentation très largement répandue de la responsabilité des parents dans les manifestations autistiques de leur enfant (Caruso,

2010). Rimland recherchait une étiologie biologique et c'est en 1964 qu'il proposa une explication alternative à la psychanalyse et à l'approche psychodynamique en mettant l'accent sur la neurobiologie (Rimland, 1964). En 1965, il créa, avec d'autres parents, *the American Society for Autism* (ASA). En 1967, il fonda à San Diego, en Californie, l'Institut de recherche sur l'autisme, l'*Autism Research Institute* (ARI), dont il fut le président jusqu'à sa mort en 2006. Cet institut, qui avait pour objectif de trouver des traitements prometteurs, s'est positionné contre les vaccinations et est à l'origine du projet DAN (*Defeat Autism Now!*) mis en place en 1995. Les orientations du DAN visaient à remettre en cause la science établie et à faire la promotion de recherches et de thérapies alternatives, notamment des recherches sur les anomalies immunologiques et des interventions biomédicales peu documentées comme la chélation ou les régimes sans gluten ni caséine. Un document du début des années 2000 intitulé : « Les approches biologiques de l'autisme : résumé de diverses conférences DAN et recherches en cours » incriminait les vaccins et le mercure qu'ils étaient censés contenir, et proposait un traitement de détoxification par la chélation au DMSA. Il préconisait également la consommation d'acides gras Omega 3 mais aussi de vitamine B6, d'acide folique, de vitamines A, C, E, du zinc, du magnésium, du calcium, du fer et du sélénium.

Thérapies alternatives risquées

La chélation semble être l'une des thérapies les plus à risque pour l'autisme (Harrington et Allen, 2014). La prescription de ce traitement repose souvent sur un biais méthodologique important : certains nutrithérapeutes prescrivent un agent chélateur qui provoque l'excrétion de métaux qui se trouvent à l'état de traces dans l'organisme. L'urine est alors analysée révélant, logiquement, davantage de métaux que dans les urines de personnes qui n'ont jamais utilisé de chélateurs : ces résultats sont alors utilisés auprès des parents pour les amener à traiter leur enfant (Brent, 2013).

Inquiet de l'augmentation des enfants traités, le Collège américain de toxicologie médicale a critiqué ces pratiques qui « présentent de nombreux écueils, incompréhensions et risques » (2009). La FDA (*Food and Drug Administration*) américaine a également émis, en 2010, un avertissement sur l'utilisation des agents chélateurs dans l'autisme. Les promoteurs de cette approche objectent que les parents observent des améliorations, ne citant aucune étude clinique sérieuse. Un des enseignements de cette expérience est la valeur de résultats documentés : concernant la chélation, aucun article évaluant cette thérapie et faisant état de résultats nets et positifs n'a été publié dans une revue scientifique à comité de lecture. Nous y reviendrons, ceci est pourtant un des moyens fondamentaux pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Les

articles concernant le traitement de l'autisme par des agents chélateurs ont été, dans leur très grande majorité, publiés uniquement sur internet sans aucun contrôle scientifique par les pairs. Les auteurs promouvant ce type de traitement s'y réfèrent pourtant comme à de véritables articles scientifiques, ce qui entretient la confusion.

La réduction du comportement autistique apparent n'est pas une preuve que le traitement marche ni même de son bien-fondé. Le chélateur n'entraîne pas que du (possible) métal lourd, il s'attaque à tous les métaux y compris ceux nécessaires au fonctionnement de l'organisme. Un enfant de 5 ans est décédé en 2005 d'une crise cardiaque dans le cabinet d'un médecin qui lui injectait un agent chélateur.

3. L'ACCOMPAGNEMENT PÉDAGOGIQUE : UNE NÉCESSITÉ DANS LE CAS D'UNE PATHOLOGIE COMPLEXE

Le thème traité dans cette synthèse a été choisi par le comité de pilotage « neurosciences » de l'Agence de la biomédecine en décembre 2012 (voir à ce propos l'introduction sur la mission de l'Agence de la biomédecine concernant les neurosciences, page 146). Suivant le compte-rendu de la réunion : « une publication récente rapporte que l'utilisation du bumétanide (diurétique) semble montrer une réduction de la sévérité de certains symptômes autistiques chez l'enfant. Les résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, l'essai ayant été mené sur une soixantaine d'enfants inclus dans une étude en double aveugle menée en France dont les résultats ont été publiés en décembre 2012. Par ailleurs, plusieurs essais ont été publiés

utilisant l'ocytocine, avec des résultats mitigés. Ces publications relancent le débat sur les perspectives d'un traitement pharmacologique de ce syndrome. (...) Les informations relatives aux traitements thérapeutiques doivent donc être nuancées, dans la mesure où un traitement donné peut être efficace au regard de certaines formes d'autisme, mais pas d'autres. Une communication précise auprès des familles, particulièrement demandeuses de traitements innovants, est par conséquent souhaitable. » Le comité de pilotage s'inquiétait donc de la dimension fortement médiatisée¹ de ces résultats, dont l'interprétation et la diffusion échappent finalement même aux auteurs de l'article.

1. Liste non exhaustive : www.futura-sciences.com < utiliser le moteur de recherche « bumétanide » < Autisme : le diurétique pour atténuer les symptômes
www.lemonde.fr < Recherche < Saisissez votre recherche « diurétique lutter autisme » < Un diurétique pour lutter contre l'autisme
sante.lefigaro.fr < Recherche < Par mots clés « psychiatrie » + « autisme » < Autisme : un traitement prometteur
www.topsante.com < Votre recherche santé en 3 clics < Recherche par domaine « psycho » + Recherche par type de pathologie « autisme » + Autor de la maladie « soigner » < Autisme, le soigner avec un diurétique ?
www.blog.santelog.com < Recherche « autisme diurétique » < AUTISME : un diurétique pour améliorer les symptômes - Transnational Psychiatry
www.france3-regions.francetvinfo.fr/bretagne/ < Recherche « autisme diurétique » < Un traitement diurétique atténuerait les symptômes de l'autisme
www.atlantico.fr < Recherche « autisme diurétique » < Filtrer par date de publication « 2012 » < Autisme : un diurétique permettrait d'atténuer la sévérité des troubles
www.cite-sciences.fr < Ressources < Actualités scientifiques < Un diurétique, nouvelle piste contre l'autisme

3.1 EXEMPLE D'ANALYSE D'UN ARTICLE EMBLÉMATIQUE

Nous proposons d'utiliser l'étude mentionnée (Lemonnier, Degrez et al. 2012) pour illustrer quelques stratégies d'analyse qui pourraient être mises à disposition – après un travail de systématisation et de mise en forme pédagogique – des personnes concernées à titre personnel pour leur permettre de se repérer dans le retentissement médiatique qui accompagne ce type de travaux. Cette analyse met l'accent sur les principaux aspects à examiner lors de l'interprétation de résultats d'un essai clinique d'une molécule visant à traiter un ou plusieurs aspects des troubles autistiques, notamment la notion d'échelle d'évaluation d'une pathologie, ou la notion de bénéfice-risque. L'efficacité du bumétanide devra par la suite être confirmée par une séquence classique de plusieurs essais, comme toutes les molécules à visée thérapeutique, quelle que soit l'indication.

Un article a été publié récemment par la même équipe dans la revue *Science* (Tyzio et al. 2014). Cette étude présente des résultats intéressants et montre que, pour deux modèles expérimentaux d'autisme chez le rat et la souris, l'administration de bumétanide chez la femelle gestante peu avant l'accouchement restaure des activités cérébrales quasi normales, et corrige le comportement "autiste" chez l'animal une fois devenu adulte. Même si cet article a été très fortement médiatisé, il concerne des données sur l'animal que nous ne traiterons pas ici.

Le bumétanide est un traitement déjà utilisé

Le bumétanide est un composé de la famille des diurétiques de l'anse du rein. À ce titre, il est utilisé depuis de nombreuses années dans des indications n'ayant aucun lien avec l'autisme : hypertension et œdèmes, souvent dus à une insuffisance cardiaque congestive ou à une insuffisance rénale. Il ne possède pour l'instant pas d'autorisation de mise

sur le marché pour l'indication des troubles autistiques : celle-ci n'est délivrée qu'au terme d'une séquence d'essais cliniques bien identifiée et exigée par les agences réglementaires, comme l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en France. C'est dans les premières phases de cette séquence d'essais, en accord avec l'ANSM, que s'inscrit la présente étude.

L'efficacité associée au traitement

La première et plus importante difficulté concernant l'essai d'un composé agissant sur les troubles autistiques est la mesure de l'importance de l'efficacité de ce composé. Elle est directement liée à la difficulté à mesurer de façon objective des améliorations (ou des détériorations) de la pathologie autistique du patient. On se sert donc d'échelles d'évaluation souvent complexes, nécessaires mais difficilement compréhensibles par le grand public et souvent peu maîtrisées par les médecins généralistes.

Afin d'évaluer les effets du bumétanide sur l'autisme, l'étude utilise trois indicateurs :

- « Childhood Autism Rating Scale (CARS) » : c'est le principal indicateur (« indicateur primaire ») utilisé (voir encadrés 1 et 2 pour plus de détails, pages 195 et 196) ;
- « Clinical Global Impressions », utilisées dans plusieurs pathologies non autistiques ;
- « Autism Diagnostic Observation Schedule », pour les cas les moins sévères.

Classiquement, l'étude se base par ailleurs sur la comparaison de l'évolution des symptômes autistiques entre un groupe d'enfants auxquels on donne du bumétanide et un groupe d'enfants ne recevant pas le traitement (groupe témoin ou groupe placebo). L'efficacité du composé sera alors mesurée par la différence d'évolution entre ces deux groupes. Pour que le composé soit considéré comme efficace, la différence entre les deux groupes devra être statistiquement significative, elle sera alors imputable au traitement plutôt qu'au hasard.

Encadré 1

L'échelle CARS (Childhood Autism Rating Scale)

L'échelle CARS actuellement utilisée a été publiée en différentes versions successives à partir des années 70 (Reichler and Schopler 1971 ; Schopler, Reichler et al. 1980) ; il en existe des traductions françaises (Rogé 1989). C'est « une échelle incluant 15 items comportementaux. Elle a été élaborée pour identifier les enfants autistiques et pour les distinguer d'enfants porteurs d'autres troubles du développement sans syndrome autistique associé » (Rogé 1989). Ces 15 items rassemblent des critères issus des 5 grands systèmes diagnostiques de l'autisme : Kanner (Kanner 1968), Creak (Creak 1961), Rutter (Rutter 1978), National Society for Autistic Children (NSAC 1978) et DSM-III R.

Les 15 items évalués sont les suivants :

1. Relations sociales
2. Imitation
3. Réponses émotionnelles
4. Utilisation du corps
5. Utilisation des objets
6. Adaptation au changement
7. Réponses visuelles
8. Réponses auditives
9. Goût - odorat - toucher (réponses et modes d'exploration)
10. Peur, anxiété
11. Communication verbale
12. Communication non verbale
13. Niveau d'activité
14. Niveau intellectuel et homogénéité du fonctionnement intellectuel
15. Impression autistique générale

Chacun des 15 items peut recevoir une note entre 0 et 4 (l'utilisation de ½ point est possible pour les situations intermédiaires) :

1. la note 1 indique que le comportement de l'enfant est dans les limites de la normale pour un sujet du même âge.
2. une note 2 signifie que le comportement de l'enfant est légèrement anormal comparé à celui d'un sujet du même âge.

3. une note de 3 indique que le comportement de l'enfant est moyennement anormal pour cet âge.
4. une note de 4 indique que le comportement de l'enfant est sévèrement anormal pour un sujet de cet âge.

On additionne les scores des 15 items pour obtenir un score global dont la valeur varie donc entre 15 (pas de symptômes autistiques) et 60 (maximum de symptômes autistiques), et dont l'interprétation est la suivante :

SCORE TOTAL CARS	CATÉGORIE DE DIAGNOSTIC	DEGRÉ D'AUTISME
15 - 29,5	non autistiques	
30 - 36,5	autistique	léger
37 - 60	autistique	sévère

Cette échelle est complexe, et sa mise en œuvre, au travers de la cotation de chacun des items, est délicate. Les critères de cotation sont précisés pour chacun des items (voir encadré 2 page 196 pour un exemple).

Encadré 2

Exemple de cotation pour l'item 10 de CARS

X. PEUR, ANXIÉTÉ

Définition

Il s'agit de l'évaluation de peurs inhabituelles ou inexplicables. Cependant, on considérera aussi l'absence de peur dans les situations où un enfant normal du même niveau de développement présente habituellement une réaction de peur ou d'inquiétude.

Éléments à retenir

Les comportements témoignant de la peur regroupent les peurs, les cris, le fait de se cacher ou les rires nerveux. Il faut tenir compte à la fois de la fréquence, de la sévérité et de la durée des réactions de l'enfant. Les peurs semblent-elles légitimes et peut-on comprendre à quoi elles correspondent? Tenir compte aussi de l'étendue de la réponse : est-elle limitée à un seul type de circonstances ou concerne-t-elle un nombre plus ou moins étendu de situations? Les enfants du même âge réagiraient-ils de la même manière dans des circonstances semblables? L'intensité de la réponse peut être évaluée par la difficulté à calmer l'enfant. Ce type de réaction peut survenir à la séparation d'avec les parents, en réponse à la proximité physique ou au fait d'être soulevé du sol dans le cadre de jeux physiques. Des comportements inhabituels de peur peuvent apparaître en réponse à des éléments tels que la pluie, une poupée, une marionnette, de la pâte à modeler... Un autre type de réponse inappropriée est l'incapacité de présenter une peur justifiée face à une circulation très dense, à des chiens inconnus et toute situation à laquelle un enfant normal réagit de cette manière. Penser à relever une nervosité inadaptée. L'enfant sursaute-t-il facilement en réponse à des bruits ou des mouvements normaux?

Cotation

- 1. Peur ou anxiété normale.** Le comportement de l'enfant est approprié à la situation compte tenu de son âge.
- 2. Peur ou anxiété légèrement anormale.** L'enfant présente de temps à autre une peur ou une angoisse légèrement inappropriée (soit trop forte, soit trop faible) par rapport à la réaction que présente un enfant normal du même âge dans la même situation.
- 3. Peur ou anxiété moyennement anormale.** L'enfant présente une peur trop intense ou trop faible par rapport à la réaction d'un enfant même plus jeune dans une situation identique. Il peut être difficile de comprendre ce qui déclenche la peur et il est difficile d'apaiser l'enfant.
- 4. Peur ou anxiété sévèrement anormale.** Les peurs persistent même après l'expérience répétée de situations ou d'objets sans danger. L'enfant peut rester apeuré durant toute une séance d'évaluation sans raison apparente. Il est extrêmement difficile de le calmer et de le reconforter. À l'inverse, l'enfant peut ne pas réagir de manière appropriée à des dangers tels qu'un chien inconnu ou une circulation importante qu'un enfant du même âge évite.

Dans l'étude, le score CARS pour chaque enfant a été déterminé au début de l'étude (D0), à l'issue du traitement de 3 mois (D90) et 30 jours après la fin du traitement (D120) :

TABLEAU 1 : ÉVOLUTION DES SCORES CARS POUR LE GROUPE BUMÉTANIDE ET LE GROUPE PLACEBO

TABLE 1 CARS AND CGI TESTS			
	BUMETANIDE	PLACEBO	STATISTICS
CARS D0	41.6 ± 3.6	41.6 ± 4.1	
CARS D90	36 ± 5.7	39.3 ± 4.9	
Gain CARS D90 - D0	5.6 ± 4	1.8 ± 5.1	<i>P</i> = 0.0044
Number of items > 3 D0	9.6 ± 2.2	9.8 ± 2.5	
Number of items > 3, D90	6.2 ± 3	8.1 ± 2.9	
Gain number of items D90-D0	3.4 ± 2.5	1.7 ± 3.3	<i>P</i> = 0.017
CARS D120	38.8 ± 4.7	40.5 ± 3.8	
Loss CARS D90 - D120	2.9 ± 3.0	1.2 ± 3.7	
Numbers of items > 3 D120	8.0 ± 2.7	9.1 ± 2.1	
Loss number of items > 3	1.8 ± 1.9	1.0 ± 2.2	
CGI (therapeutic index)	2.04 ± 0.87	1.56 ± 0.85	<i>P</i> = 0.017

Abbreviations: ASD, autism spectrum disorder; CARS, Childhood Autism Rating Scale; CGI, Clinical Global Impressions.

Effect of bumetanide on ASD severity. Note the significant reduction of the severity of CARS adger 90 days. Note also the significant amelioration of the CGI index. The values of CARS are indicated at D0, 90 and 120 (after 30-day wash out). The gain in CARS numbers between D90 and D0 are noted, as well as the number of items > 3 at D0 and D90 and the differences between D90 and D0.

On constate que le score CARS moyen a diminué pour les deux groupes entre D0 et D90, passant de 41,6 à 36 points dans le groupe traité, et de 41,1 à 39,3 points dans le groupe placebo. Mais il a diminué davantage dans le groupe traité (5,6) que dans le groupe placebo (1,8) – l'écart est donc de 3,8 points, ce qui représente une différence significative. On constate également qu'à « D120 » (donc 30 jours après l'arrêt du traitement) les scores CARS moyens ne diffèrent plus entre les deux groupes, ce qui tend à démontrer que c'est bien le traitement au bumétanide qui a induit la différence décelée à D90. À l'inverse, la remontée du score CARS après l'arrêt du traitement semble indiquer que le traitement ne guérit pas (en tous cas sur une durée de traitement de 3 mois), mais traite certains symptômes.

Que signifient donc les 4 points CARS d'écart observés entre le groupe traité et le groupe placebo ? Ils signifient que par exemple, sur 4 des quinze items, la cotation après traitement a diminué de 1 point (ou de 2 points sur un et 1 point sur deux, ou 2 points sur un et 2 points sur un autre...). En l'occurrence, on l'a vu, les patients traités passent en moyenne d'un score de 41,6 (bas de la catégorie « autisme sévère », voir tableau dans encadré 1, page 195) à un score de 36 (borne haute de la catégorie « autisme léger »). Les patients changent donc de catégorie (en moyenne) mais il ne faut pas perdre du vue, et ceci apparaît clairement dans l'article, qu'ils présentent toujours des symptômes autistiques importants. Il convient donc de relativiser les résultats du bumétanide qui, s'ils sont réels, montrent un certain décalage avec le retentissement médiatique qui a suivi cette étude et qui pouvait laisser entendre, pour les articles les plus optimistes, un traitement quasi-total des symptômes autistiques.

En fonction du mode d'action soupçonné du bumétanide sur les neurones (voir encadré 3, ci-dessous), on peut donc supposer que les 3,8 points CARS de différence entre le groupe traité et le groupe placebo pourraient être dus à une action sur l'anxiété et l'agitation psychomotrice. L'échelle CARS comprend en effet deux items, soit 8 points, directement associés à l'anxiété : « réponses émotionnelles » et « peur anxiété », sans compter que

les autres items peuvent être impactés par ce niveau d'anxiété. Ici encore il faut rester prudent, si l'on tient compte de l'hypothèse que ladite anxiété ne repose pas uniquement sur des mécanismes neurophysiologiques (les dysfonctionnements du GABA supposés liés à la présence de neurones immatures dans l'autisme) mais également sur des mécanismes psychologiques, relationnels et situationnels.

Encadré 3

Mode d'action du bumétanide dans l'autisme

Pour comprendre ce mode d'action, il faut se reporter aux hypothèses physiopathologiques développées en introduction de l'article (et des deux autres des mêmes auteurs sur le même sujet (Lemonnier and Ben-Ari 2010; Lemonnier, Degrez et al. 2012; Hadjikhani, Zurcher et al. 2013)) et qui justifient que les auteurs aient pu avoir l'idée d'utiliser le bumétanide, un diurétique, en traitement de l'autisme. Les auteurs ont constaté que, chez les personnes avec autisme, les benzodiazépines (qui ont chez la plupart des personnes un effet hypnotique, anxiolytique et diminuent l'agitation psychomotrice) peuvent avoir un effet paradoxal d'augmentation de l'anxiété et de l'agitation psychomotrice. Or ces benzodiazépines agissent notamment sur les récepteurs au GABA (une molécule, appelée neurotransmetteur, permettant la communication entre neurones) récepteurs présents à la surface des neurones (inhibiteur chez le neurone mature, mais excitateur sur le neurone immature). Or, le GABA exerce une action sur le passage des ions Chlore - un niveau élevé de Chlore intracellulaire fait passer l'activité du GABA d'inhibiteur à excitateur. Il se trouve que le bumétanide agit sur une protéine appelée NKCC1, qui apporte les ions Chlore vers l'intérieur du neurone. De ce faisceau d'éléments naît l'idée de tester l'efficacité du bumétanide pour ses effets sur la restauration du potentiel inhibiteur du GABA, le tout soutenu par ailleurs par les études sur

l'efficacité du bumétanide dans l'épilepsie, menées entre autres par les mêmes auteurs (Nardou, Ben-Ari et al. 2009; Ben-Ari 2012). Cette restauration pourrait avoir un effet réducteur sur l'anxiété et l'agitation psychomotrice comme le suggèrent différentes études menées sur d'autres pathologies (Wang and Kriegstein 2011; Chung 2012; Krystal, Sutherland et al. 2012).

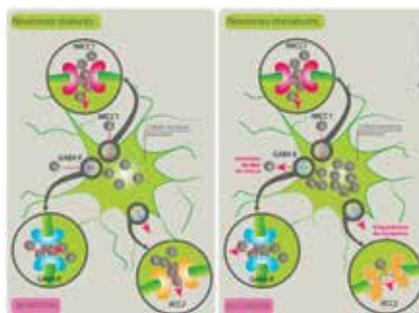


Figure 1 : Illustration présentée sur le communiqué de presse de l'INSERM présentant l'étude (presse-inserm.fr <Communiqués/Dossiers<Filtrer par thématique « Santé publique »> Un essai clinique prometteur pour diminuer la sévérité des troubles autistiques)

Les risques associés au traitement

Il est également important, lorsque les résultats d'essais cliniques sont analysés, d'étudier les effets secondaires associés à ces molécules. Lorsque la molécule n'a jamais été utilisée auparavant, ces effets secondaires ne peuvent être analysés que par la série d'essais en cours, et surtout par les circuits de pharmacovigilance mis en place lors de la mise sur le marché d'un médicament. Mais lorsque celle-ci, comme le bumétanide, est utilisée depuis de nombreuses années, les données de pharmacovigilance sont nombreuses et les risques relatifs assez bien cernés. La problématique est alors celle du « bénéfice du médicament – risque de sa prise » qui est fortement dépendante de la pathologie considérée et de sa gravité, de sa morbidité ou de sa mortalité.

Comme explicité précédemment, le bumétanide est un diurétique de l'anse qui partage avec les autres diurétiques un certain nombre de risques bien connus (www.prescrire.org < Libre Accès < Petit manuel de Pharmacovigilance < Partie 1 : Connaître les effets indésirables < 1.5 - Profils d'effets indésirables de médicaments cardiovasculaires) :

Profil d'effets indésirables communs aux diurétiques :

troubles électrolytiques (hyponatrémie, déshydratation); douleurs musculaires et crampes; hypotensions artérielles; insuffisances rénales; troubles digestifs; céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies.

Au cours de la grossesse, les diurétiques exposent à des déséquilibres hydroélectrolytiques et à une hypoperfusion placentaire avec des conséquences délétères pour l'enfant à naître.

Effets indésirables liés aux thiazidiques et diurétiques de l'anse : hypokaliémies; troubles métaboliques (hyperglycémies, hyperuricémies avec crises de goutte); alcaloses hypochlorémiques; photosensibilisations; lithiases rénales.

Cependant, comme le rappellent les auteurs, le bumétanide est connu depuis 1972, et il est bien étudié (près de 550 publications avec bumétanide dans le titre sur PubMed).

Si les effets du bumétanide confirment, au fil des études à venir, des résultats bénéfiques pour les patients autistes, il est donc important de mettre dans la balance, au moment de la prescription (et comme pour tout médicament), les risques de survenue d'effets secondaires non négligeables.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

4.1 PLACE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DANS L'AUTISME

Il n'existe pas à ce jour de traitement médicamenteux curatif de l'autisme, mais l'utilisation de médicaments est nécessaire dans la prise en charge des symptômes associés à l'autisme tels que dépression, anxiété, douleurs, épilepsie ou autres comorbidités actuellement sous-diagnostiquées. L'ensemble de ces traitements, ainsi que les conditions dans lesquelles ils doivent être encadrés, sont détaillés dans les recommandations de la Haute autorité de santé concernant l'« autisme et autres troubles

envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent » éditées en mars 2012 (cf. 2.2).

Il ressort des recommandations de la HAS qu'à ce jour le nombre de molécules publiées et documentées pour leur utilisation dans les troubles associés à l'autisme est faible. En revanche, il semble que des essais soient menés avec différentes molécules sans donner lieu à publication. Il existe par conséquent une masse d'information, non publiée mais accessible aux cliniciens sous forme d'information « grise » (internet, bouche à oreille...), sur laquelle ils sont tentés de baser leurs prescriptions, parfois sans réel fondement. Le contraste est important entre la quantité de prescriptions effectuées sur

le terrain et le faible nombre de publications sur le sujet. Il est hautement souhaitable que les prescriptions puissent s'appuyer sur les résultats d'études convenablement organisées, publiées dans des revues scientifiques ou médicales à comité de lecture dont le sérieux est incontestable, et enfin validées par les autorités sanitaires appropriées.

Par ailleurs, la majorité des prescripteurs sont des médecins de famille ou des médecins attachés aux établissements qui ne détiennent pas de spécialisation dans le domaine de l'autisme et qui n'ont bénéficié d'aucune formation spécifique. Cela conduit souvent à l'utilisation de molécules non documentées à l'efficacité non avérée, à des posologies non adaptées et pour des durées non appropriées. Les exemples des agents chélateurs, détaillés dans ce rapport, ou des régimes sans gluten ni caséine, illustrent les conséquences parfois importantes engendrées par ce type de situation.

Il faudrait par conséquent encourager d'une part la formation des prescripteurs, et d'autre part la recherche clinique dans le domaine en vue d'obtenir des données fiables et documentées. Il conviendrait que ces incitations soient accompagnées par des programmes de financement car l'autisme représente un marché modeste et attire peu les laboratoires pharmaceutiques.

Recommandations

- Assurer une formation spécifique des médecins prescripteurs.
- Encourager la recherche clinique dans le domaine de l'autisme.

4.2 NÉCESSITÉ D'UNE COMMUNICATION AUPRÈS DE PERSONNES AUTISTES ET DE LEUR FAMILLE SUR LA PLACE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DES SYMPTÔMES DE L'AUTISME

Mentionnées par des articles de presse, des sites sur internet, des publications scientifiques, ou en cours d'études cliniques chez des sujets diagnostiqués autistes, des molécules sont testées : ocytocine, diurétiques, antifongiques, anti-inflammatoires, antibiotiques, antioxydants, vitamines, antipsychotiques, anticonvulsivants et autres. Les résultats sont difficiles à interpréter compte tenu de la diversité des cas d'autisme, des marqueurs utilisés pour évaluer les traitements, des symptômes visés et des conflits d'intérêts qui peuvent parfois fausser les résultats. Les communications sont parfois trop enthousiastes, en particulier dans la presse grand public ou sur internet, et ne tiennent pas compte des limites des études présentées. Elles suscitent des espoirs chez les parents qui sont d'autant plus déçus quand les résultats ne sont pas au rendez-vous pour leur enfant, d'où la nécessité d'éviter ces communications prématurées et de bien préciser les conditions d'obtention de ces résultats et leurs limites.

Quels pourraient être les supports fournissant des éléments permettant une analyse critique des informations publiées ? Le type d'analyse qui a été menée dans les pages précédentes sur l'exemple du bumétanide (mais qui aurait pu être menée avec les mêmes types de résultats sur d'autres essais) pourrait être proposé aux personnes avec autisme et à leurs proches sous une forme plus systématique et pédagogique par une sorte de « centre de veille » dédié aux nouveautés thérapeutiques dans l'autisme.

Il pourrait s'agir d'un site Web, accompagné de lettres électroniques d'information, proposant pour chaque innovation thérapeutique significative ou médiatique les éléments d'analyse nécessaires à la prise de décision.

Les pouvoirs publics devraient pouvoir proposer un site d'information sur les autismes et sur les accompagnements et traitements connus (y compris non reconnus) de façon à ne laisser aucune information de côté, mais en qualifiant scientifiquement chacune des solutions proposées. Cette ressource permettrait de hiérarchiser les recours, notamment médicamenteux et de mettre à disposition du public des informations sur les études en cours qui n'ont pas pour autant été encore validées. Chaque communication doit être assortie de son support accessible quel que soit le type de handicap, y compris s'il s'agit de handicap cognitif. Le site internet dédié prévu dans le plan « autisme 3 » (planautisme.fr) semble être la place idéale de ce type de plateforme. La maintenance et l'actualisation indispensables de cette plateforme pourraient être assurées par du personnel médical formé, dédié et indépendant.

Quelles pourraient être les cibles de ce type d'information ?

- l'équipe pluridisciplinaire ayant réalisé le diagnostic paraît la plus pertinente pour aborder la question des traitements, elle n'est pas la seule et son action peut être relayée par le médecin traitant. Les professionnels médicaux doivent s'appuyer sur d'autres acteurs susceptibles d'engager une relation de confiance avec la personne autiste ou sa famille ;
- les pouvoirs publics en tant qu'instance permettant d'authentifier les informations, que ce soit sur la pathologie elle-même mais aussi sur les différentes façons de l'accompagner ;
- les associations parce que la rencontre de pairs libère la parole sans risque de contrôle social induit ;
- les journalistes de la presse spécialisée, mais surtout grand public, afin d'éviter la publication d'articles trop optimistes ;
- et, en bout de chaîne, les personnes atteintes d'autisme et leurs familles, baignées dans un environnement médiatique omniprésent ayant tendance à surinterpréter des résultats demandant pourtant une prudence extrême.

Recommandation

Mise en place d'une plateforme d'information pédagogique sur les nouveautés thérapeutiques dans l'autisme à destination des professionnels de santé, des familles et des personnes autistes. Cette plateforme pourrait être intégrée dans le site internet prévu par le troisième plan autisme et emploierait du personnel dédié chargé de délivrer une information claire, indépendante et compréhensible par le grand public autour de chaque grande innovation thérapeutique intervenant dans le domaine de l'autisme.

Références

- Antonuccio, D. and D. Healy (2012). « Relabeling the Medications We Call Antidepressants. » *Scientifica* **2012**.
- Antonuccio, D. O., D. D. Burns, et al. (2002). « Antidepressants : A triumph of marketing over science? » *Prevention & Treatment* **5** (1)
- Applbaum, K. (2006). « Pharmaceutical Marketing and the Invention of the Medical Consumer. » *PLoS Med* **3** (4).
- Asbury, M. J., P. B. Gatenby, et al. (1972). « Bumetanide : potent new « loop » diuretic. » *Br Med J* **1** (5794) : 211-213.
- Barthélémy C. (2011) Physiopathologie de l'autisme : du syndrome comportemental à la synapse. Lettre de la Société des Neurosciences n° 41.
- Beer, M., L. Ward, et al. (2013). « The Relationship Between Mindful Parenting and Distress in Parents of Children with an Autism Spectrum Disorder. » *Mindfulness* **4** (2) : 102-112.
- Ben-Ari, Y. (2012). « Blocking seizures with the diuretic bumetanide : promises and pitfalls. » *Epilepsia* **53** (2) : 394-396.
- Ben-Ari, Y. and R. Tyzio (2011). « Is it safe to use a diuretic to treat seizures early in development? » *Epilepsy Curr* **11** (6) : 192-195.
- Bonnet-Brilhaut F. (2011) Autisme : thérapies innovantes. Lettre de la société des Neurosciences n° 41.

- Brent J. (2013). Commentary on the abuse of metal chelation therapy in patients with autism spectrum disorders. *J Med Toxicol*. **9** (4) : 370-2
- Caruso, D. (2010) Autism in the US : Social Movement and Legal Change, *American Journal of Law and Medicine*, 36, 483-539.
- Chabwine, J. N. and S. Vanden Eijnden (2011). « A claim for caution in the use of promising bumetanide to treat neonatal seizures. » *J Child Neurol* **26** (5) : 657-658; author reply 658-659.
- Chung, L. (2012). « Recent progress in GABAergic excitation from mature brain. » *Archives of Pharmacal Research* **35** (12) : 2035-2044.
- Creak, M. (1961). « Schizophrenic syndrome in childhood : Progress report of a working party. » *Cerebral Palsy Bulletin* **3** (S 501).
- Frank, J. D. and J. B. Frank (1993). *Persuasion and Healing : A Comparative Study of Psychotherapy*, Johns Hopkins University Press.
- Fombonne E, du Mazaubrun C. (1992) Prevalence of infantile autism in four French regions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 27 (4) : 203-10.
- Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. (1997) Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 36 (11) : 1561-9.
- Fombonne E. (1999) The epidemiology of autism : a review. *Psychol Med*. 29 (4) : 769-86.
- Hadjikhani, N., N. R. Zurcher, et al. (2013). « Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide : A proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study. » *Autism*.
- Haute autorité de santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Mars 2012.
- Harrington JW, Allen K. (2014) The clinician's guide to autism. *Pediatr Rev*. **35** (2) : 62-78
- INSERM. « Un essai clinique prometteur pour diminuer la sévérité des troubles autistiques » from <http://presse-inserm.fr/un-essai-clinique-prometteur-pour-diminuer-la-severite-des-troubles-autistiques/5743/>.
- Kanner, L. (1968). « Autistic disturbances of affective contact. » *Acta Paedopsychiatr* **35** (4) : 100-136.
- Krystal, A. D., J. Sutherland, et al. (2012). « Loop Diuretics Have Anxiolytic Effects in Rat Models of Conditioned Anxiety. » *PLoS ONE* **7** (4).
- Leger, L., C. Liguory, et al. (1976). « [Letter : Effect of Benfluorex on biologic reactions after Wirsung duodenoscopic opacification]. » *Nouv Presse Med* **5** (14) : 926-927.
- Lemonnier, E. and Y. Ben-Ari (2010). « The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. » *Acta Paediatr* **99** (12) : 1885-1888.
- Lemonnier, E., C. Degrez, et al. (2012). « A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. » *Transl Psychiatry* **2** : e202.
- Maljaars, J., H. Boonen, et al. (2013). « Maternal Parenting Behavior and Child Behavior Problems in Families of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. » *J Autism Dev Disord*.
- Nardou, R., Y. Ben-Ari, et al. (2009). « Bumetanide, an NKCC1 antagonist, does not prevent formation of epileptogenic focus but blocks epileptic focus seizures in immature rat hippocampus. » *J Neurophysiol* **101** (6) : 2878-2888.
- Nemeroff, C. B. (2003). « Anxiolytics : past, present, and future agents. » *J Clin Psychiatry* **64 Suppl** 3: 3-6.
- NSAC (1978). « National Society for Autistic Children definition of the syndrome of autism. » *J Autism Child Schizophr* **8** (2) : 162-169.

- Price C.S. et al. (2010) Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism, *Pediatrics* **126** (4), 656-664.
- Reichler, R. J. and E. Schopler (1971). « Observations on the nature of human relatedness. » *J Autism Child Schizophr* **1** (3) : 283-296.
- Rimland B. (1964) *The syndrome and its implication for a neural theory of behaviour*. New York : Appleton.
- Rogé, B. (1989). *Adaptation française de l'échelle d'évaluation de l'autisme infantile (C.A.R.S.)*. Issy-les-Moulineaux Editions d'Applications psychotechniques.
- Roger, P, J. Auclair, et al. (1999). « Addition of benfluorex to biguanide improves glycemic control in obese non-insulin-dependent diabetes : a double-blind study versus placebo. » *J Diabetes Complications* **13** (2) : 62-67.
- Rutter, M. (1978). « Diagnosis and definition of childhood autism. » *J Autism Child Schizophr* **8** (2) : 139-161.
- Schopler, E., R. J. Reichler, et al. (1980). « Toward objective classification of childhood autism : Childhood Autism Rating Scale (CARS). » *J Autism Dev Disord* **10** (1) : 91-103.
- Steiner, A. M., L. K. Koegel, et al. (2012). « Issues and theoretical constructs regarding parent education for autism spectrum disorders. » *J Autism Dev Disord* **42** (6) : 1218-1227.
- Sukhodolsky, D. G., M. H. Bloch, et al. (2013). « Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high-functioning autism : a meta-analysis. » *Pediatrics* **132** (5) : e1341-1350.
- Thompson W. et al. (2007) Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years, *New England Journal of Medicine*, 357 (13), 1281-1292.
- Tyzio R, Nardou R et al (2014) Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science* 343 (6171), 675-9.
- Verstraeten et al. (2003) Safety of Thimerosal-Containing Vaccines : A Two-Phased Study of Computerized Health Maintenance Organization Databases, *Pediatrics* **112** (5), 1039-1048.
- Wampold, B. E. (2001). *The Great Psychotherapy Debate : Models, Methods, and Findings*, Lawrence Erlbaum Associates Inc.
- Wampold, B. E. and G. S. Brown (2005). « Estimating variability in outcomes attributable to therapists : a naturalistic study of outcomes in managed care. » *J Consult Clin Psychol* **73** (5) : 914-923.
- Wampold, B. E., Z. E. Imel, et al. (2010). « Determining what works in the treatment of PTSD. » *Clin Psychol Rev* **30** (8) : 923-933.
- Wampold, B. E., Z. E. Imel, et al. (2007). « The placebo effect : « relatively large » and « robust » enough to survive another assault. » *J Clin Psychol* **63** (4) : 401-403; discussion 405-408.
- Wang, D. D. and A. R. Kriegstein (2011). « Blocking early GABA depolarization with bumetanide results in permanent alterations in cortical circuits and sensorimotor gating deficits. » *Cereb Cortex* **21** (3) : 574-587.

Abréviations

ABC : Autism behavior checklist

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (entre 1998 et 2012)

AHRQ : Agency for healthcare research and quality (États-Unis)

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANESM : Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (depuis 2012)

ARI : Autism research institute

ASA : American society for autism

CARS : Childhood autism rating scale

CIM : Classification internationale des maladies, élaborée par l'Organisation mondiale de la santé

DO : Day 0 (premier jour de traitement)

D90 : Day 90 (90^e jour de traitement)

DAN : Defeat Autism Now!

DMSA : acide dimercaptosuccinique

DSM : Diagnostic and statistical manual of mental disorders

EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique

GABA : acide γ -aminobutyrique

HAS : Haute autorité de santé

IME : Institut médico-éducatif

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

NKCC1 : Co-transporteur 1 des ions Na⁺, K⁺ et Cl⁻

NSAC : National society for autistic children

TED : Troubles envahissants du développement

TSA : Troubles du spectre autistique

Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

Document édité par l'Agence de la biomédecine.

Responsable de la publication : Éric Délas, directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine • **Coordination** : Direction générale des ressources et direction de la communication de l'Agence de la biomédecine • **Maquettage** : agence Luciole • **Impression** : Promoprint • **Crédit photographiques** : Benoît Rajau, P Castaño • septembre 2014



L'agence de la biomédecine est une agence nationale de l'État créée par la loi de bioéthique de 2004 modifiée en 2011 et 2013. Elle exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines.

L'agence de la biomédecine met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions.

1, avenue du Stade de France
93212 Saint-Denis la Plaine Cedex
Tél. : 01 55 93 65 50
www.agence-biomedecine.fr

