

Plan 2017-2021 pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques

2017

Sommaire

1	Préambule	4
2	Contexte	6
3	Orientations 2017-2021	10
	1. Faciliter le maintien et l'accès à toutes les sources possibles de greffons de CSH afin de répondre aux besoins des patients.....	10
	2. Améliorer les conditions de prélèvement et la qualité du suivi des donneurs.....	14
	3. Maintenir la qualité des registres et des données gérées par l'Agence de la biomédecine.....	16
	4. Mettre en place le nouveau dispositif de biovigilance.....	19
	5. Maintenir un accès de qualité à la greffe de CSH.....	20
	6. Optimiser le financement des activités de prélèvement et de greffe de CSH.....	23
	7. Poursuivre et adapter la communication sur le don de CSH.....	25
4	Évaluation annuelle du plan	26
5	Annexes	27
	Annexe 1. Bilan 2012-2016 du plan greffe.....	28
	Annexe 2. Arbre décisionnel d'un projet d'allogreffe.....	31
	Annexe 3. Transposition de la directive européenne dans le droit national.....	32
	Annexe 4. Données quantitatives.....	33

Liste des sigles

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research ¹
CLB	Correspondant local de biovigilance
CME	Commission médicale d'établissement
COP	Contrat d'objectifs et de performance
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches périphériques
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (ministère de la Santé)
DGS	Direction générale de la santé (ministère de la Santé)
DVMO	Donneur volontaire de moelle osseuse
EFS	Établissement français du sang
EBMT	<i>European Bone Marrow Transplantation</i> (société savante européenne)
FACT	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy ²
FAG	Forfait annuel greffe (financement des établissements de santé)
HAS	Haute autorité de santé
HLA	<i>Human Leukocyte Antigens</i> (antigènes d'histocompatibilité portés par les cellules des tissus responsables des réactions immunologiques observées lors des greffes)
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
JACIE	Joint Accreditation Committee-International Society for Cellular Therapy & EBMT ³
MIG	Mission d'intérêt général (enveloppe spécifique de financement d'un établissement de santé)
MO	Moelle osseuse
NETCORD	Fondation Netcord ⁴
NGS	New Generation Sequencing, nouvelles techniques de séquençage du génome à haut débit
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
ProMISe	Base de données de l'EBMT qui contient les données de greffes de CSH des centres de greffes européens
RFGM	Registre France Greffe de Moelle
RFSP	Réseau français de sang placentaire
SFGM-TC	Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
SIS	Schéma interrégional de santé
SNIIRAM	Système national d'information inter- régimes de l'Assurance maladie
SRA	Service de régulation et d'appui (Agence de la biomédecine)
SRS	Schéma régional de santé
TEC	Technicien d'étude clinique
USP	Unité de sang placentaire
WMDA	<i>World Marrow Donor Association</i> (association mondiale des registres de donneurs de CSH non apparentés)

¹ Le CIBMTR est un centre de recherche aux USA qui collabore avec des centres américains et internationaux sur la recherche en thérapie cellulaire

² Accréditation des unités de prélèvement et de greffe de CSH, de banques de sang de cordon, et de médecine régénérative

³ JACIE est une organisation à but non lucratif dont l'objet est l'évaluation et l'accréditation dans le champ de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

⁴ NETCORD : en lien avec FACT pour l'accréditation des banques de sang de cordon et la fixation de standards de qualité

1 Préambule

Le premier plan pour la greffe portait sur la période 2000-2003. Il a été rendu public le 22 juin 2000 par la ministre de l'emploi et de la solidarité en charge de la santé. La dynamique de ce plan et les mesures de renforcement des années suivantes ont produit des effets considérables sur le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques (CSH) grâce au soutien constant des pouvoirs publics et aux moyens qu'ils ont consentis.

En 2012, le contexte avait fortement évolué, avec des avancées médicales et techniques, la création de l'Agence de la biomédecine, qui a accueilli, en 2006, le registre France Greffe de Moelle puis le registre Eurocord en 2010, la révision de la loi de bioéthique en 2004 et les directives européennes de 2004 et 2006 concernant l'utilisation thérapeutique des produits et des éléments du corps humain. Il convenait d'établir un bilan des mesures prises et de leurs effets et de proposer de nouveaux axes stratégiques de développement des activités de prélèvement et de greffe.

Les activités de prélèvement et de greffe des cellules souches hématopoïétiques sont encadrées par la directive « tissus-cellules » 2004/23/CE du 31 mars 2004 et ses deux directives techniques d'application parues en 2006. Ces directives ont été transposées dans la législation nationale. Les directives européennes fixent des normes de qualité et de sécurité au prélèvement et à l'utilisation des produits et d'éléments du corps humain.

Dans le domaine du prélèvement et de la greffe des CSH, la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique a conduit à :

- l'harmonisation du régime juridique des CSH : cette disposition donne aux CSH extraites du sang périphérique le même statut juridique que celui des CSH issues de la moelle osseuse, notamment en matière de consentement (article L. 1220-1 du code de la santé publique)
- l'encadrement des conditions de collecte et d'utilisation des cellules du sang de cordon et de sang placentaire : la loi pose le principe de l'utilisation allogénique des cellules hématopoïétiques du sang de cordon et du sang placentaire, ainsi que des cellules du cordon et du placenta. Elle mentionne expressément le caractère anonyme et non dirigé du prélèvement des CSH du sang de cordon.

Le « plan greffe 2 » (2012-2016) a été lancé, en mars 2012, par la secrétaire d'État en charge de la santé. Il avait pour but de donner un nouvel élan au prélèvement et à la greffe d'organes, de tissus et de CSH. Les résultats obtenus ont permis de répondre en partie à la demande des patients en attente de traitement.

Ce deuxième plan greffe est arrivé à échéance en décembre 2016. Suite aux échanges avec le ministère de la Santé et conformément aux conclusions de la mission d'évaluation du contrat d'objectifs et de performance 2012-2015 (prolongé en 2016) menée par l'IGAS, il a été proposé d'élaborer un plan stratégique spécifique pour le développement du prélèvement et de la greffe de CSH.

La greffe de CSH reste un enjeu de santé publique majeur en termes de morbidité et de mortalité des patients et en termes de prise en charge des patients en amont et en aval de la greffe. C'est une question qui demeure sensible au regard du public, des familles des patients, des professionnels de santé et du législateur.

L'ensemble de l'activité de prélèvement et de greffe repose sur les principes éthiques fondamentaux qui encadrent le don et l'utilisation des éléments et produit du corps humain : principes de gratuité, d'anonymat, de consentement et d'équité affirmés par les lois de bioéthique et la convention d'Oviédo sur la biomédecine et les droits humains.

Ce nouveau plan greffe a pour objectifs de :

- mobiliser les professionnels et les équipes de prélèvement et de greffe sur des objectifs ambitieux mais atteignables ;
- fédérer l'ensemble des parties prenantes, institutions sanitaires et associations, autour des problématiques du recrutement de donneurs volontaires de moelle osseuse et de la nécessité de pérenniser un stock d'unités de sang placentaire très riches en cellules ;
- structurer les travaux de l'Agence de la biomédecine et de ses partenaires dans ce domaine pour les cinq années à venir.

Pour élaborer ce plan stratégique, l'Agence de la biomédecine a lancé une concertation avec l'ensemble des parties prenantes œuvrant dans ce domaine.

Dans un premier temps, elle a réalisé en interne le bilan du plan 2012-2016 et identifié des axes de développement pour répondre aux besoins des patients.

Elle a dans le même temps sollicité les parties prenantes pour adresser une contribution écrite avec des propositions s'inscrivant dans le cadre législatif existant.

Enfin, elle a organisé une réunion plénière avec les acteurs concernés, sous forme d'un groupe de travail. Un projet de plan faisant la synthèse des propositions issues du bilan réalisé par l'Agence et des contributions externes a été présenté à ce groupe de travail et discuté avec lui.

Ce plan a été arrêté par la ministre en charge de la santé. Il s'articule avec le contrat d'objectifs et de performance 2017-2021 entre l'Agence et sa tutelle.

Un suivi de la réalisation de ce plan sera assuré sur la base des indicateurs d'activités et de pourcentage d'atteinte des indicateurs de résultats.

2 Contexte

La greffe allogénique – ou allogreffe – de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapeutique validée, qui permet chaque année à un nombre croissant de patients souffrant de maladies graves du sang, de bénéficier d'un greffon de CSH issu d'un don.

Le donneur est soit membre de la famille (donneur apparenté), soit non apparenté si le donneur n'a pas de donneur HLA compatible dans sa famille. Les sources des greffons sont triples. Les CSH sont prélevées :

- directement en intra-osseux dans la moelle osseuse d'un donneur en vue d'une greffe ;
- dans le sang périphérique d'un donneur en vue d'une greffe, après mobilisation des CSH de la moelle osseuse par des facteurs de croissance ;
- dans le sang placentaire du cordon ombilical après un accouchement.

Actions de l'Agence dans le domaine du prélèvement et de la greffe de CSH

Dans le domaine de la greffe de CSH, l'action de l'Agence s'exerce dans le cadre d'un réseau qui implique de nombreux acteurs non seulement nationaux (associations, professionnels de santé, sociétés savantes, ARS, établissements de santé, EFS), mais également internationaux (registres des donneurs de CSH et banques de sang placentaire).

L'action de l'Agence présente une double dimension :

Une dimension opérationnelle

- Elle gère le registre France Greffe de Moelle (RFGM), registre national des donneurs de moelle osseuse et des unités de sang placentaire ainsi que des patients nationaux et internationaux pour lesquels une indication de greffe de CSH non apparentée a été posée.
- Elle assure la recherche de donneurs et d'unités compatibles avec ces patients dans les fichiers français et étrangers et coordonne l'organisation du prélèvement des donneurs et/ou la cession des unités.
- Elle pilote, en collaboration étroite avec l'EFS, le réseau français de sang placentaire (RFSP) et le réseau national des centres donneurs (RNCD). Le RFSP regroupe l'ensemble des banques françaises de sang placentaire et des maternités partenaires de ces banques et le RNCD l'ensemble des centres donneurs assurant l'inscription et la gestion des donneurs de moelle osseuse non apparentés.

Une dimension stratégique

L'Agence de la biomédecine est responsable de l'élaboration de la stratégie de développement du recrutement de donneurs volontaires de moelle osseuse non apparentés, du prélèvement de sang placentaire et de la greffe de CSH. Elle a également pour mission d'assurer le suivi, l'encadrement et l'évaluation des activités et des pratiques médicales en matière de greffes de CSH et de participer à la promotion de la recherche sur ces activités.

Elle assure enfin la promotion du don de moelle osseuse au travers d'actions de communication et d'évènements.

Le registre France Greffe de Moelle (RFGM) : un système d'information et un réseau de dimension nationale et internationale au service des greffeurs pour les patients

Le RFGM a été créé en 1986 pour venir en aide aux patients souffrant de maladies graves du sang, nécessitant une greffe de moelle osseuse mais n'ayant pas de donneur compatible au sein de leur famille. Le nombre de donneurs inscrits sur le registre s'est accru de façon régulière depuis sa création, mais plus

particulièrement depuis 2000, année de début du premier plan greffe national, et depuis 2006, date de son intégration à l'Agence de la biomédecine et début du déploiement des campagnes de communication.

Pour remplir ses missions, le RFGM s'appuie sur un système d'information et un réseau de communication sécurisés de dimension nationale et internationale. Ils permettent, en temps réel, de rechercher et d'identifier rapidement le meilleur donneur ou greffon, là où il se trouve, puis de coordonner l'organisation du prélèvement et l'acheminement du greffon prélevé.

Au niveau national, le RFGM constitue une interface unique entre les 36 centres d'allogreffe autorisés et les 29 centres donneurs nationaux. Il met à leur disposition une application informatique dédiée (Syrenad) qui les relie en temps réel au registre. De nombreux outils informatiques ont été développés pour faciliter la recherche et l'identification d'un donneur ou d'un greffon compatible (Emdis-Cord, Best-Cord, Easymatch-receveur, Easymatch-donneur). Lorsqu'un donneur de CSH est formellement identifié, le registre coordonne, avec le centre donneurs concerné, l'organisation du prélèvement du donneur et veille au bon acheminement du greffon prélevé jusqu'au centre greffeur qui a en charge le patient.

Cependant, compte tenu de la très grande diversité HLA et de l'extrême rareté de la compatibilité entre un donneur et un receveur en dehors de la famille (évaluée à une chance sur un million), aucun registre dans le monde ne saurait être totalement autosuffisant en greffons disponibles. Pour cette raison, le RFGM travaille en étroite collaboration avec les 73 autres registres répertoriés dans le monde. L'Agence de la biomédecine est l'intermédiaire unique entre les centres greffeurs ou donneurs nationaux et les registres internationaux, aussi bien pour le bénéfice des patients nationaux traités dans les centres greffeurs français que pour celui des patients internationaux, où qu'ils se trouvent dans le monde. Le RFGM accède ainsi, pour le bénéfice des patients nationaux, aux 28 millions de donneurs volontaires de moelle osseuse et aux 744 000 unités de sang placentaire qui y sont inscrits. En tant que membre de ce réseau international, le RFGM permet également aux autres registres d'accéder aux donneurs inscrits en France.

Plus de 80 % des patients soignés en France bénéficient chaque année d'un donneur ou d'un greffon provenant d'un autre pays et 40 % des donneurs prélevés chaque année en France le sont pour des patients internationaux.

Le plan greffe 1 (2000-2003)

Les mesures du plan greffe 1 qui concernaient aussi le prélèvement et la greffe de CSH s'articulaient autour de 4 grands axes.

Favoriser l'accès à la greffe de CSH

- Augmenter la taille du fichier français des donneurs volontaires de moelle osseuse
- Rembourser les typages HLA
- Améliorer la qualité du typage HLA des donneurs volontaires de moelle osseuse
- Développer une communication spécifique dans les établissements de transfusion sanguine
- Poursuivre le développement des banques de sang placentaire

Réduire les inégalités d'accès à la greffe et au greffon

- Mieux organiser l'orientation des patients entre les régions
- Réviser la carte sanitaire
- Enrichir le fichier français de donneurs de CSH en caractéristiques HLA rares

Accompagner la recherche

- Donner une priorité à la recherche en thérapie cellulaire dans le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)
- Créer 40 postes d'assistants de recherche clinique

Soutenir la générosité et la solidarité

- Lancer une campagne médiatique sur le don
- Inscrire dans la loi une mention valorisant le don de moelle osseuse

- Développer la solidarité internationale

Les résultats sur la période 2000-2010 (annexe 3) :

- Augmentation de 82 % du nombre de donneurs volontaires de moelle osseuse inscrits dans le RFGM.
- Doublement du nombre d'allogreffes de CSH apparentées et non apparentées. Le nombre d'allogreffes non apparentées a été multiplié par quatre.

Le plan greffe 2012-2016

Pour répondre aux besoins des patients, le plan greffe 2012-2016 visait un accroissement en qualité et en nombre des donneurs volontaires de moelle osseuse inscrits sur le RFGM et la constitution d'un stock d'unités de sang placentaire (USP).

Les deux objectifs ciblés du plan concernant le prélèvement et l'allogreffe de CSH étaient :

- Augmenter le nombre de prélèvements et d'allogreffes de CSH dans le respect des normes de qualité et de sécurité qui encadrent les activités de prélèvement et de greffe, avec comme indicateurs de résultats :
 - Augmenter le fichier des donneurs de CSH non apparentés de 10 000 nouveaux donneurs nets par an et porter à 240 000 le nombre de donneurs inscrits sur le registre à fin 2015.
 - Porter à 30 000 à fin 2013 le nombre d'unités stockées en banque de sang placentaire en 2013.
 - Assurer un taux de couverture de 35 % des besoins en greffons nationaux de CSH.
- Améliorer à long terme le suivi des patients allogreffés et des donneurs prélevés.

Les résultats

Les résultats du plan greffe 2012-2016 pour les CSH sont détaillés en annexes 1 et 3.

L'objectif de 240 000 donneurs volontaires de moelle osseuse inscrits sur le RFGM fin 2015 a été atteint le 16 juin 2015. Au 30 novembre 2016 le registre comptait un total de 261 255 donneurs soit un accroissement de plus de 71 000 donneurs de 2012 à 2016. Néanmoins, les donneurs inscrits sur le RFGM n'ont pas permis de répondre aux besoins estimés pour les patients nationaux, à savoir 35 % de donneurs nationaux prélevés pour des patients nationaux. Ce chiffre doit cependant être relativisé du fait de la croissance importante du nombre de greffes haplo-identiques⁵, et donc de l'augmentation du nombre de donneurs volontaires intrafamiliaux (donneurs nationaux pour receveurs nationaux) et donc non-inscrits sur le RFGM.

La greffe de sang placentaire a été définie, depuis 2005, comme une véritable alternative thérapeutique à la greffe de CSH de la moelle osseuse prélevée sur des donneurs sains HLA compatibles (apparentés et surtout non apparentés). En 2010, il a été décidé d'accroître le nombre d'unités conservées dans les banques du réseau français de sang placentaire (RFSP). L'objectif de 30 000 unités stockées fin 2013 a été atteint le 27 novembre 2013. Au 30 novembre 2016, 35 009 unités de sang placentaires sont conservées dans les banques du RFSP.

Cependant, depuis 2014, mais surtout depuis 2015, le nombre d'allogreffes réalisées chez les patients adultes à partir de greffons de sang placentaire est en nette diminution, au profit de la greffe haplo-identique, autre type d'allogreffe alternative.

La stratégie thérapeutique d'allogreffe de CSH repose sur un arbre décisionnel qui place le donneur parfaitement HLA compatible comme tout premier choix pour tout clinicien. Ce n'est que s'il ne peut disposer d'un tel donneur, qu'il s'oriente vers une source de CSH alternative (annexe 2).

5 - La greffe haplo-identique est une allogreffe intrafamiliale HLA semi-incompatible réalisée moyennant une stratégie d'immunosuppression immédiatement après la greffe : le prélèvement est effectué chez un membre de la famille ne présentant qu'un seul des deux haplotypes HLA du patient (frères ou sœurs non HLA identiques, parents, oncles ou tantes, voire cousins ou cousines germains).

Au total, entre 2012 et 2016, plus de 9 500 allogreffes de CSH ont été réalisées en France.

Le plan cancer 2014-2019

Ce plan fixe un objectif de renforcement des conditions de la réalisation des allogreffes de CSH et d'évaluation du dispositif au regard des besoins territoriaux et de la qualité (action 2.11). L'action comporte deux sous-objectifs distincts :

- Évaluer l'organisation territoriale (accessibilité par région) et l'organisation interne des services (nombre de chambres dédiées, formation des équipes, seuils d'activité) en vue d'une adaptation aux besoins.
- Améliorer l'efficacité du réseau de sang placentaire, pour répondre au besoin des patients adultes, selon les recommandations internationales actualisées.

3 Orientations 2017-2021

Le nombre de patients candidats à une allogreffe de CSH est croissant. Les allogreffes pédiatriques représentent 25 % du total des greffes et l'âge des patients adultes bénéficiaires continue de croître. Il est aujourd'hui possible de proposer ce type de thérapeutique à des patients âgés de quelques mois à plus de 70 ans, alors qu'il y a seulement 10 ans, seuls les patients adultes de moins de 55 ans pouvaient être greffés. Le nombre de maladies hématologiques susceptibles d'être traitées a également progressé. Les protocoles de préparation des patients à la greffe se sont fortement améliorés, ainsi que les thérapies préventives des complications inhérentes à ce type de greffe, assurant ainsi aux patients des chances de survie, voire de guérison, croissantes et une meilleure qualité de vie autonome. **Les professionnels estiment que l'augmentation de cette activité de greffe sera de 5 à 8 % par an.**

Dans ce domaine, la mission de l'Agence de la biomédecine est de faciliter l'accès à la greffe de CSH pour un nombre croissant de patients selon deux lignes directrices : d'une part proposer toutes les sources de CSH et d'autre part axer le recrutement de donneurs ou le recueil de sang placentaire non seulement sur la quantité, mais aussi et surtout sur la qualité des greffons (profil des donneurs et des unités de sang placentaire).

1. Faciliter le maintien et l'accès à toutes les sources possibles de greffons de CSH afin de répondre aux besoins des patients

Objectif global :

- **310 000 donneurs volontaires de moelle osseuse inscrits sur le registre France Greffe de Moelle (RFGM) fin 2021**, tout en maintenant la qualité du registre et renforçant l'efficacité du recrutement
- **1 000 unités conservées par an** dans les banques de sang placentaire et inscrites sur le RFGM à partir de 2017.

En septembre 2014, interrogés dans le cadre du conseil scientifique de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) sur le rôle et le devenir du registre français, les médecins greffeurs se sont clairement prononcés pour la continuité d'un développement raisonné du registre, tant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif.

Lors de la concertation pour l'élaboration de ce plan greffe de CSH 2017-2021, les professionnels ont exprimé, au travers des sociétés savantes, la nécessité de maintenir et d'accroître toutes les sources potentielles de greffons dans l'arsenal thérapeutique des allogreffes de CSH afin qu'ils puissent sélectionner le meilleur greffon pour leurs patients, quel que soit l'âge, la pathologie et le stade de la maladie.

Axe 1. Poursuivre l'accroissement du RFGM des donneurs volontaires de moelle osseuse en nombre de donneurs inscrits et en qualité⁶

Le nombre de donneurs nationaux qui seront retirés du fichier national dans les 10 années à venir, toutes causes confondues (principalement l'atteinte de la limite d'âge et l'apparition d'une pathologie intercurrente), est estimé à 70 000, soit environ 7 000 par an. Il est essentiel d'anticiper ces sorties et de compenser ces retraits. De plus, pour répondre aux besoins exprimés par les professionnels dans ce domaine, il faut recruter des donneurs jeunes (moins de 30 ans), en privilégiant les donneurs de sexe masculin et d'origines géographiques variées. Les hommes jeunes sont à ce jour sous-représentés dans le RFGM (34 %) alors qu'ils constituent, pour des raisons d'ordre immunologique, le choix préférentiel des médecins greffeurs.

Objectif 1.

- ⇒ Recruter 18 000 donneurs par an. Compte tenu du taux des retraits du registre de ces dernières années, cela correspond à environ 10 000 nouveaux donneurs nets inscrits par an. En 2021, 75 % des nouveaux donneurs devront être âgés de moins de 30 ans, 50 % de sexe masculin, d'origine géographique variée et 40 % au moins présenter de nouveaux phénotypes HLA. Ce recrutement doit s'opérer sous des modes complémentaires, en étroite collaboration avec les partenaires de terrain que sont les centres donneurs locaux de l'EFS et des CHU, les associations et les professionnels. Il est essentiel, pour les cinq années à venir, de diversifier les modes de recrutement et d'inscription des volontaires au don.

Actions :

- ⇒ Élaborer avec un centre donneur volontaire local de référence un programme pilote d'intégration des médecins généralistes. Après une phase de formation en e-learning sur les spécificités du don de moelle osseuse, ceux-ci pourraient réaliser l'entretien de validation d'aptitude des volontaires. Une fois évalué, ce programme pilote pourrait être étendu à d'autres centres donneurs volontaires.
- ⇒ Expérimenter, sous la forme d'un projet pilote, l'inscription en ligne des volontaires. Dans le cadre d'une interface à distance à développer entre le centre donneurs et le volontaire au don, ce dernier n'aurait plus à prendre rendez-vous et se déplacer.
- ⇒ Sensibiliser les jeunes de moins de 30 ans, et plus spécifiquement les jeunes hommes, afin de mieux mettre en adéquation le profil HLA des patients et celui des donneurs. Cela passe par une communication adaptée à ces publics et des événements au sein des universités, facultés, écoles, compétitions sportives, événements culturels, etc. en privilégiant la diversité HLA (origine géographique des donneurs).

Objectif 2.

- ⇒ Valoriser les donneurs du registre français en précisant parfaitement leurs caractéristiques HLA par les nouvelles techniques de séquençage à haut débit (NGS) et en y ajoutant la détermination du groupe sanguin et du marqueur CMV (Cytomégalovirus) lorsqu'ils ne sont pas connus, afin qu'ils soient sélectionnés et prélevés pour un nombre croissant de patients. Cela permettra de replacer la France dans le réseau des grands registres mondiaux (qualité *versus* quantité).

Actions :

- ⇒ Typer systématiquement par NGS les nouveaux donneurs et les patients inscrits sur le RFGM.

6 - Rapport 2015 de l'Agence de la biomédecine remis à la DGS.

- ⇒ Typé de façon rétrospective les donneurs aux profils les plus recherchés par les cliniciens : les donneurs de moins de 30 ans et les hommes.

Objectif 3.

- ⇒ Assurer l'efficacité du typage HLA en utilisant la NGS avec l'objectif de réduire à moyen terme les coûts de typage⁷ tout en offrant un niveau de résolution de typage particulièrement précis et performant.

Action :

- ⇒ Tendre vers une diminution des coûts du typage HLA avec tous les acteurs concernés (Agence de la biomédecine, CHU, EFS, DGS, DGOS).

Axe 2. Pérenniser à un niveau raisonné le stock d'unités de sang placentaire conservées

Conformément aux demandes exprimées par les professionnels et à l'action 2.11.2 du plan cancer 2014-2019, il s'agit de poursuivre, à moyen terme, le développement et le renouvellement du réseau français de sang placentaire (RFSP). En effet, si le développement des allogreffes haplo-identiques intrafamiliales depuis 2014, et surtout depuis 2015, a entraîné une réduction du nombre de greffes adultes effectuées avec des unités de sang placentaire, le sang placentaire est à préserver dans l'arsenal thérapeutique à la disposition des greffeurs. Les évaluations des greffes haplo-identiques permettront de définir la juste place de cette source de greffon dans cet arsenal thérapeutique (point 5 du plan).

Grâce à un maillage plus restreint des banques et des maternités considérées comme les plus efficaces, le RFSP a, depuis sa réorganisation en 2015, retrouvé un fonctionnement optimal.

L'engagement des établissements et des professionnels de santé, ainsi que la régularité de l'activité de prélèvement, la formation et la sensibilisation des sages-femmes permettent de collecter, produire et stocker des unités de sang placentaire de grande qualité, répondant aux exigences préétablies. Les unités de sang placentaire qui ont été inscrites dans le registre en 2015 comportent, pour près de 80 % d'entre elles, une richesse cellulaire $\geq 160 \times 10^7$ cellules nucléées totales (CNT), conforme aux objectifs fixés aux banques de sang placentaire et à ce qui est attendu par les cliniciens.

Les unités de sang placentaire cédées en 2015 permettent de couvrir 47 % des besoins nationaux (contre 24 % en 2012).

Objectif.

- ⇒ Conserver et inscrire 1 000 unités de sang placentaire par an sur le RFGM (EFS : 700 unités inscrites par an et CHU : 300 unités inscrites par an) en ciblant la qualité des greffons prélevés au sein des maternités partenaires (volume minimum et richesse cellulaire) afin de satisfaire les besoins des patients pédiatriques et adultes (de plus de 60 kg), dans un esprit d'adéquation entre le coût et l'efficacité. Cet objectif à moyen terme (3-4 ans) pourrait être révisé sur la base des publications de résultats des greffes haplo-identiques.

Actions :

- ⇒ Poursuivre le prélèvement d'environ 10 000 cordons au sein des maternités partenaires avec un taux de conformité à 10 %, soit un volume de sang placentaire supérieur à 80 ml et une richesse cellulaire $\geq 160 \times 10^7$ CNT.

7 - Le montant indemnisé pour ce typage HLA a évolué au fil des ans : de 166 € jusqu'en juin 2014, il a été réduit à 130 € au 1^{er} juillet 2014, puis établi à 110 € au 1^{er} janvier 2015.

- ⇒ Travailler avec l'ensemble des acteurs (Agence de la biomédecine, EFS, unités de thérapie cellulaire - CHU, DGOS, DGS) pour réévaluer le modèle économique de financement de cette activité au vu de l'expérience acquise et des décisions prises.
- ⇒ Typage par NGS des unités les plus riches inscrites sur le RFGM. Le ratio entre le coût et l'efficacité sera pris en compte : optimisation du coût du typage HLA par la réalisation de typages en série par NGS.

2. Améliorer les conditions de prélèvement et la qualité du suivi des donneurs

Objectif global : Maintenir la qualité des prélèvements de moelle osseuse et de cellules souches périphériques (démarche qualité) de tous les centres de prélèvements et améliorer le suivi des donneurs.

Axe 1. Maintenir la qualité du prélèvement des donneurs de CSH

De la qualité du prélèvement de CSH, que ce soit le prélèvement de moelle osseuse (MO) ou de cellules souches périphériques (CSP), dépend la qualité de la prise de greffe et donc le devenir des patients greffés. L'activité de prélèvement constitue le second volet de l'accréditation qualité JACIE. Dans le cadre de l'enquête menée sur l'activité clinique des centres de greffe (action 2.11.1 du plan cancer 2014-2019), l'Agence de la biomédecine a mis en évidence la nécessité d'une étude complémentaire sur l'activité de prélèvement. Elle devrait être disponible en 2017. Elle permettra de mieux cerner les réalités actuelles du prélèvement ainsi que les besoins et les actions à mener.

On constate actuellement que :

- la moyenne d'âge des médecins préleveurs de CSP compétents se situe au-dessus de 50 ans et que la relève n'est pas assurée avec certitude ;
- les professionnels perdent progressivement la compétence en prélèvement de CSH : les prélèvements de MO en intra-osseux sont peu fréquents (20 % du total des prélèvements de CSH) et la génération de médecins qui avaient cette compétence est quasiment partie à la retraite, sans avoir pu, du fait du petit nombre de prélèvements par site, la transmettre aux nouveaux médecins ;
- de façon récurrente, les blocs opératoires ne sont pas suffisamment disponibles pour l'activité de prélèvement de MO.

Objectif.

- ⇒ Maintenir la qualité des prélèvements de MO et de CSP en lien avec les professionnels et les sociétés savantes.

Actions :

- ⇒ Réaliser une étude en 2017 sur l'organisation et les conditions du prélèvement de MO et de CSP afin de dégager des axes d'améliorations.
- ⇒ Collaborer avec la SFGM-TC à la mise en place d'une formation des professionnels concernés, afin d'assurer la qualité sur le long terme de ces prélèvements (qu'ils concernent des donneurs non apparentés ou apparentés), ce qui contribuera à constituer des greffons de qualité, conformes aux attentes des médecins greffeurs.
- ⇒ Collaborer avec les directeurs de CHU, dans le cadre de la conférence des directeurs généraux de CHU, les présidents de CME et les ARS afin de trouver des solutions à la **question de la disponibilité des blocs opératoires** : le recentrage du prélèvement de MO sur quelques établissements pourrait être discuté.

Axe 2. Assurer un suivi à long terme des donneurs de CSH

L'organisation du suivi à vie des donneurs de CSH prélevés est une obligation réglementaire et éthique. Ce suivi permet de s'assurer que les prélèvements ont été réalisés avec toute la qualité et la sécurité requises, aux fins de garantir la protection des donneurs. L'utilisation de facteurs de croissance lors d'un prélèvement de CSP rend nécessaire un suivi à long terme de l'état de santé des donneurs.

Actuellement, le suivi des donneurs diffère en France selon qu'ils sont intrafamiliaux ou non apparentés.

Les donneurs non apparentés bénéficient d'un suivi annuel mis en place par le RFGM depuis 1990. Il repose sur les centres donneurs locaux correspondants du registre, qui ont la responsabilité de contacter les donneurs prélevés chaque année. Grâce au logiciel de gestion des donneurs non apparentés (Syrenad), un message leur est automatiquement adressé à la date anniversaire de chaque don de CSH effectué. Le pilotage étroit de ce suivi mérite d'être poursuivi, conformément aux textes réglementaires.

Les donneurs intrafamiliaux sont, eux, gérés par les équipes de greffe en charge des receveurs. À ce jour, il est complexe, pour ces équipes, d'organiser un suivi rigoureux et systématique, à la fois par manque de moyens (ressources humaines et temps), mais aussi du fait de la difficulté à recontacter les donneurs, tout particulièrement lorsque le receveur est décédé.

Une réflexion est à mener avec les sociétés savantes, dont la SFGM-TC, afin de définir un modèle d'organisation du suivi des donneurs apparentés, en particulier. Le rôle du médecin traitant pourrait être mis au premier plan.

Objectif.

- ⇒ Assurer un suivi de l'état de santé et de la qualité de vie des donneurs volontaires apparentés et non apparentés de MO et de CSP.

Action :

- ⇒ Définir avec les sociétés savantes concernées un modèle d'organisation et des indicateurs du suivi de l'état de santé et de la qualité de vie des donneurs apparentés et non apparentés, en s'appuyant si besoin sur les données du SNIIRAM.

3. Maintenir la qualité des registres et des données gérées par l'Agence de la biomédecine

Objectif global : Maintenir la qualité et l'accréditation des registres gérés par l'Agence de la biomédecine, améliorer la qualité des données sur les greffes de CSH et inscrire toute évolution des bases de données dans le cadre du schéma directeur des systèmes d'informations (SDSI) de l'Agence.

Axe 1. Assurer la traçabilité des donneurs inscrits en recherchant activement tous les donneurs identifiés « NPAI » ou perdus de vue

La traçabilité des donneurs inscrits est un élément majeur de la qualité du registre France Greffe de Moelle (RFGM) et de la gestion des donneurs inscrits, du fait de l'engagement sur la durée qui sous-tend les inscriptions (le don effectif n'étant pas assuré). Il faut pouvoir les contacter à tout moment en cas de compatibilité avérée avec un patient.

Chaque année, 15 % des donneurs inscrits déménagent. La mise à jour régulière de leurs coordonnées est indispensable et il est essentiel de continuer à développer des moyens et des outils pour assurer cette traçabilité. Aux fins de mise à jour de leurs coordonnées, les donneurs « NPAI » (mention « n'habite plus à l'adresse indiquée » sur le courrier retourné) suite au mailing annuel ou dont l'adresse est rejetée par l'automate sont activement recherchés. L'automate analyse toutes les adresses saisies et corrèle les nom, prénom et date de naissance des personnes inscrites à l'adresse mentionnée dans la base de données. Depuis septembre 2013, cette recherche est confiée à un prestataire externe.

Objectif.

- ⇒ Maintenir un taux de perdus de vue inférieur à 3 % et au moins 60 % de donneurs dont les coordonnées ont été retrouvées ou complétées.

Actions :

- ⇒ Contrôler systématiquement la validité et mettre à jour les coordonnées saisies de la base de données :
 - par les centres donneurs référents et le secrétariat donneurs du RFGM ;
 - par les donneurs eux-mêmes (espace dédié sur le site « dondemoelleosseuse.fr » ; application pour smartphone « Veilleurs de vie ») ;
 - par l'automate relié au système d'information du registre.
- ⇒ Envoyer annuellement un bulletin de liaison au domicile de tous les donneurs inscrits et trois e-newsletters par an à ceux disposant d'une adresse mail, pour les informer et les fédérer, mais également de vérifier la validité de leurs coordonnées.

Axe 2. Assurer le renouvellement de l'accréditation du RFGM par la WMDA (World Marrow Donor Association)

Le RFGM est membre de la WMDA, association mondiale des registres. La WMDA émet des recommandations de bonnes pratiques et établit des standards « qualité ». L'accréditation qu'elle délivre

garantit la conformité du registre français à ces standards internationaux en termes d'organisation, de moyens mis en œuvre et d'efficacité.

Le RFGM est accrédité par la WMDA depuis 2004 (renouvellement en 2009 et en 2014).

Objectif.

- ⇒ Assurer en 2018 le renouvellement de l'accréditation par la WMDA du RFGM afin qu'il conserve sa place au niveau international.

Actions :

- ⇒ Déployer des stratégies de développement et de fonctionnement qui permettent l'échange de greffons dans un contexte de solidarité internationale et de subsidiarité.
- ⇒ Actualiser les procédures d'organisation et de fonctionnement des centres donneurs, receveurs et préleveurs qui travaillent avec le registre, afin de les associer à la démarche d'accréditation. Les évolutions nécessaires sont identifiées au plus près grâce à la pérennisation de groupes de travail centrés sur les activités spécifiques de ces centres.
- ⇒ Préparer et fournir un dossier complet répondant aux exigences de tous les standards « qualité » de la WMDA.
- ⇒ Maintenir le contrôle qualité au sein du registre au-delà de 2018.

Axe 3. Accroître la qualité des données de greffe de CSH

Axe 3.1. Assurer la qualité des données de suivi des greffes de CSH extraites de la base ProMISe

Les données de suivi des greffes de CSH sont stockées dans ProMISe, base de données européenne gérée par la société savante EBMT (*European Bone Marrow Transplantation*). Alimentée par l'ensemble des centres greffeurs européens, cette base permet des études cliniques multicentriques. L'Agence de la biomédecine a conclu un accord avec l'EBMT pour l'extraction des données nécessaires aux évaluations des greffes effectuées en France. Le pôle Qualité des données de l'Agence de la biomédecine assure la qualité de ces données en lien avec les techniciens d'études cliniques (TEC) chargés d'alimenter la base ProMISe.

Objectif.

- ⇒ Obtenir en temps utile l'exhaustivité des données nécessaires à l'évaluation des équipes de greffe.

Actions :

- ⇒ Assurer la mise à disposition, par les équipes de greffe et dans les délais requis, des données nécessaires à la réalisation des évaluations en veillant à ce que les postes de TEC soient bien pourvus conformément au forfait annuel greffe (FAG) perçu par les établissements.
- ⇒ Corréler l'obtention de ces données aux modes de financement de cette activité.
- ⇒ Renouveler le contrat de partenariat entre l'EBMT et l'Agence de la biomédecine.

Axe 3.2. Maintenir la qualité et veiller à la pérennité du registre Eurocord

Le registre Eurocord collige les données provenant de la base ProMISe, voire d'autres bases de données internationales (CIBMTR/USA), nécessaires au suivi des patients européens allogreffés avec des unités de sang placentaire, afin de les fournir aux banques de sang placentaire concernées sous forme de rapports d'analyse. Il permet ainsi de répondre à l'une des exigences de l'organisme d'accréditation des banques, FACT-NETCORD. Cette accréditation est une marque de qualité additionnelle pour les médecins greffeurs

dans le choix des greffons sollicités, tant sur le plan national qu'international. Sur les cinq banques de sang placentaire actives en 2016, trois sont accréditées FACT et une est en cours d'accréditation.

Objectif 1.

- ⇒ Enrichir la qualité des données recueillies en recherchant activement les données manquantes afin de produire des rapports d'analyse de haute qualité.
- ⇒ Obtenir l'accréditation FACT-NETCORD de 100 % des banques de sang placentaire.

Actions :

- ⇒ Redéfinir les modalités d'échange de données avec l'EBMT, dans le cadre du renouvellement du contrat de partenariat avec elle.
- ⇒ Développer une interface de saisie des données par les banques de sang placentaire, afin de faciliter la transmission, la qualité et l'exhaustivité des informations transmises au registre Eurocord.
- ⇒ Développer un échange informatisé de données avec le CIBMTR/USA, afin de faciliter la récupération des données provenant des banques de sang placentaire américaines.
- ⇒ Encourager les banques de sang placentaire à obtenir ou maintenir l'accréditation FACT-NETCORD.

Objectif 2.

- ⇒ Assurer la pérennité du registre Eurocord.

Action :

- ⇒ Initier avec les parties prenantes une réflexion sur la pérennisation du registre.

Axe 4. Système d'information

Les bases de données et les registres gérés par l'Agence de la biomédecine supposent une fiabilité et une performance optimales des systèmes d'information qui les sous-tendent. Le nouveau schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) de l'Agence de la biomédecine devra prendre en compte cette exigence d'un haut niveau de fiabilité et de sécurité des bases et registres.

Objectif.

- ⇒ Garantir la fiabilité, la performance et l'évolutivité des systèmes d'information dans le domaine du prélèvement et de la greffe de CSH.

Action :

- ⇒ Anticiper les évolutions nécessaires en matière de systèmes d'information et fournir les capacités opérationnelles de leur mise en œuvre, dans le cadre du SDSI de l'Agence de la biomédecine.

4. Mettre en place le nouveau dispositif de biovigilance

Objectif global : Améliorer le système existant afin de le rendre plus efficient

La biovigilance porte à la fois sur le greffon de CSH et sur les activités de prélèvement, de préparation, de conservation et de greffe de ces greffons. Le dispositif de déclaration des effets indésirables et des incidents est complété par un dispositif de surveillance par les professionnels des incidents et des effets indésirables attendus (graves ou non graves) et acceptables en matière de santé publique au regard du bénéfice de l'acte dans une indication donnée. Dans le but d'accroître la remontée des déclarations de biovigilance et d'assurer leur traitement, ce dispositif sera basé sur une organisation plus efficiente que celui en vigueur depuis 2003 et sur l'adhésion des professionnels.

Objectif.

- ⇒ Accroître la remontée de déclarations de biovigilance en se basant sur une organisation plus efficiente et sur l'adhésion des professionnels.

Actions :

- ⇒ Clarifier les définitions des incidents graves et les effets indésirables inattendus graves et non graves pour rendre obligatoire, sur la base de définitions claires, leur déclaration sans délai.
- ⇒ Clarifier le dispositif en précisant que la vigilance comprend à la fois la déclaration sans délai des incidents graves et des effets indésirables inattendus **ET** la surveillance par les professionnels de santé des incidents non graves et des effets indésirables connus et attendus.
- ⇒ Établir des critères au regard de l'évaluation du ratio bénéfice/risque par l'Agence de la biomédecine et l'ANSM, du retour d'expérience des professionnels et des données de la littérature comme références afin d'identifier les événements qui seront à surveiller par les professionnels.
- ⇒ Fixer les seuils au-delà desquels la fréquence de survenue de ces événements, identifiés comme « connus et attendus », sera considérée comme « inattendue » par rapport à la pratique de routine et devra donc faire l'objet d'une déclaration de biovigilance sans délai à l'Agence de la biomédecine.
- ⇒ Mettre en place un outil dématérialisé des déclarations (Bio Vigie).
- ⇒ Former des correspondants locaux de biovigilance (CLB) et des professionnels de santé à la biovigilance et aux outils (Bio Vigie).
- ⇒ Animer le réseau des CLB.
- ⇒ Veiller à la rédaction par tous les CLB d'un rapport d'activité annuel dans lequel ils présenteront une synthèse des fréquences de survenue des événements attendus et des mesures correctives mises en place pour tendre à minimiser le risque de récurrence ou les conséquences de ces événements.

5. Maintenir un accès de qualité à la greffe de CSH

Objectif global :

- Offrir un accès de qualité et sécurisé à la greffe de CSH et évaluer les activités et les résultats des équipes
- Suivre et évaluer les résultats des greffes haplo-identiques afin de déterminer leur place dans les stratégies thérapeutiques

Axe 1. Optimiser l'offre de soins et le renouvellement des SIS⁸ en 2018 et 2019

Une analyse des besoins des patients est indispensable afin de mettre en place une offre de soins sécurisée et de qualité, adaptée aux patients qui ont besoin d'une greffe de CSH et disponible sur l'ensemble du territoire.

Dans le cadre de l'action n° 2.11 du plan cancer 2014-2019 dont elle est pilote, l'Agence de la biomédecine a procédé à une enquête nationale auprès de chaque centre d'allogreffe de CSH pour établir, équipe par équipe, les moyens réellement mis en œuvre sur le terrain pour prendre en charge les patients⁹. L'interrogation a spécifiquement porté sur les objectifs en termes d'assurance qualité (système d'accréditation européen JACIE) et de parcours de soins des patients (lits, effectifs médicaux). Cette étude a montré la diversité des organisations et des filières de soins dans les centres. Cependant, il est possible, région par région et en tenant compte des organisations locales, de faire une analyse avec les acteurs de terrain et d'en tirer des propositions d'amélioration, si nécessaire centre par centre. Ceci constituera la deuxième phase de cette enquête.

L'accréditation JACIE concourt à assurer l'homogénéité des organisations et des procédures en place, ainsi que des pratiques médicales dans les services. En 2016, 90 % des centres sont déjà accrédités JACIE.

Compte tenu de la difficulté d'accès à la greffe de CSH pour les patients résidant dans les départements ultramarins, le schéma d'organisation des soins de la greffe de CSH dans ces départements doit tenir compte de la spécificité de ces départements.

Objectif 1.

- ⇒ Participer à la réflexion pour le renouvellement des SIS greffes de CSH en 2018 et 2019.

Actions :

- ⇒ Analyser les besoins de la population, notamment en collaboration avec les ARS et l'INCa
- ⇒ Réaliser une cartographie des services et de l'activité de greffe (activité, indicateurs de qualité et de performance) à l'intention des ARS et de la DGOS.
- ⇒ Participer, avec la DGOS et les ARS, à la réflexion globale sur l'organisation des soins dans le cadre du renouvellement des SRS¹⁰ (pour l'Île-de-France et La Réunion) et des SIS et sur les autorisations d'activités (délivrées par les ARS) compte tenu des besoins identifiés.
- ⇒ Prendre en compte les résultats de l'état des lieux des centres d'allogreffes réalisé dans le cadre du plan cancer 2014-2019.

8 - Schémas interrégionaux de santé.

9 - Rapport remis à l'INCa.

10 - Schémas régionaux de santé.

Objectif 2.

⇒ Obtenir l'accréditation JACIE de 100 % des centres en 2018.

Action :

⇒ Encourager les services de greffe à maintenir leur accréditation JACIE.

Objectif 3.

⇒ Elaborer une feuille de route en fixant des objectifs clairs, atteignables dans le cadre du plan greffe, d'amélioration de l'accès à la greffe pour les patients résidant dans les départements ultra-marins.

Action :

⇒ Travailler avec les ARS, les CHU et les professionnels de santé des départements concernés pour évaluer les besoins des patients, définir un SIS (Antilles et Guyane) et un SRS (La réunion) et élaborer une feuille de route qui définisse des objectifs clairs d'amélioration de l'accès à la greffe de CSH.

Axe 2. Évaluer les résultats des équipes de greffe

L'allogreffe de CSH est, immunologiquement, une greffe complexe à réaliser et la survie des patients après la greffe va dépendre :

- de la gravité de la maladie (maladies malignes en très grande majorité) ;
- des traitements lourds instaurés avant que ne soit portée l'indication de greffe ;
- de l'état clinique du patient et du stade évolutif de la maladie au moment de la greffe ;
- de l'agressivité des protocoles de préparation à la greffe ;
- du profil de compatibilité HLA du greffon choisi ;
- de la vulnérabilité et la fragilité des patients envers les infections durant les 3 à 4 semaines qui suivent la greffe (période d'aplasie) ;
- des réactions immunologiques plus ou moins intenses du greffon contre l'hôte (GVH).

S'agissant de maladies mortelles en l'absence de traitements efficaces avant la greffe, les résultats observés en termes de survie permettent aux patients qui franchissent les étapes cruciales pré, per et post-greffe d'accéder à la rémission de longue durée, voire à la guérison.

L'Agence de la biomédecine a pour mission d'évaluer les activités des centres de greffe. Cette évaluation est essentielle et vise à une amélioration des pratiques et de la qualité des soins dispensés aux patients.

Actuellement, les études de survie des patients après greffe et les évaluations des résultats des équipes sont réalisées par rapport à un indicateur national, sur des cohortes anciennes (donc en temps différé) et en utilisant la méthode statistique dite du diagramme en entonnoir (*funnel plot*).

Objectif.

⇒ **Poursuivre l'évaluation des résultats et de la performance des équipes de greffes** dans un but d'amélioration des pratiques et de la qualité des soins.

Actions :

⇒ Poursuivre l'évaluation de la survie des patients et de la qualité des résultats des équipes par la méthode du diagramme en entonnoir (*funnel plot*).

- ⇒ Initier avec les sociétés savantes une réflexion pour la **mise en place d'outils d'évaluation susceptibles d'assurer un suivi plus précoce** des résultats des greffes et de la performance des équipes, et donc de s'inscrire dans le cadre d'une meilleure gestion des risques. Évaluer la faisabilité de ces évaluations à partir des données de la base ProMISe.

Axe 3. Suivre les évaluations des résultats des greffes haplo-identiques

Le développement considérable des allogreffes haplo-identiques intrafamiliales depuis 2014, et surtout depuis 2015, a entraîné une réduction du nombre de greffes adultes effectuées avec des unités de sang placentaire.

Cependant, le manque de recul et de données à 3-4 ans sur les patients greffés à partir d'un donneur haplo-identique ne permettent pas à ce jour de déterminer avec certitude l'impact sur l'utilisation d'unités de sang placentaire et la place exacte de ces greffes dans les stratégies thérapeutiques élaborées par les professionnels.

Objectif.

- ⇒ Assurer un suivi des résultats des greffes haplo-identiques.

Actions :

- ⇒ Suivre avec les professionnels les évaluations de ces greffes conduites au niveau national et international, les recommandations émises ainsi que les conséquences, principalement sur les greffes à partir de sang placentaire.
- ⇒ Redéfinir la stratégie de stockage d'unités de sang placentaire en fonction des recommandations des professionnels et des sociétés savantes.

6. Optimiser le financement des activités de prélèvement et de greffe de CSH

Objectif global : Poursuivre la réflexion avec la CNAMTS sur la couverture assurantielle des donneurs de CSH pour assurer la neutralité financière du don, réviser le modèle de financement des USP, évaluer le forfait annuel greffe et les modèles existants de financement de l'inscription des donneurs volontaires de moelle osseuse.

Axe 1. Maintenir la couverture assurantielle du donneur vivant de CSH

L'Agence de la biomédecine a pour mission, dans le cadre de la loi de bioéthique, de veiller au respect du **principe de neutralité financière pour tout donneur d'éléments et produits du corps humain** en s'assurant de la mise en œuvre effective :

- du décret du 24 février 2009 pour la prise en charge des frais liés au don auprès des services hospitaliers concernés ;
- de la loi de bioéthique de 2011 qui a étendu le principe de neutralité financière du don du vivant au domaine de l'assurance ;
- des règles d'indemnisation en cas d'accident médical à l'occasion du don.

En 2015, l'Agence a édité un guide dédié à la prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain (organes, CSH et gamètes) qui rappelle ces principes. Ce guide d'information et de recommandations vise à rendre plus concrète et efficace la prise en charge financière des donneurs vivants. Il s'adresse à la fois aux équipes chargées de mettre en œuvre le don du vivant dans les services cliniques et aux personnels administratifs et équipes de direction des établissements de santé.

Objectif.

- ⇒ Veiller à la couverture assurantielle du don et identifier les obstacles assurantiels persistants et les conséquences possibles du don sur l'état de santé des donneurs, à court, moyen et long terme. L'enjeu est de garantir la pérennité de cette activité.

Actions :

- ⇒ Engager une réflexion avec les acteurs concernés concernant la couverture assurantielle des donneurs en lien notamment avec la CNAMTS et la direction de la sécurité sociale.
- ⇒ Promouvoir et faire évoluer le guide édité par l'Agence de la biomédecine.
- ⇒ Clarifier et uniformiser les pratiques de prise en charge des donneurs non-résidents pour des receveurs résidents et des receveurs non-résidents avec donneurs également non-résidents.

Axe 2. Optimiser les financements des activités de greffe de CSH

Pour le sang placentaire, le soutien financier alloué dans le cadre du plan cancer 2009-2013 pour le développement du réseau français de sang placentaire ayant pris fin, l'activité a été pérennisée après 2013 par un nouveau modèle reposant sur l'autofinancement des banques via les cessions des unités de sang placentaire (USP) et un financement indépendant dédié à l'activité prélèvement dans les maternités (création d'une enveloppe MIG spécifique), afin de décharger les banques de cette dépense.

Le forfait annuel greffe (FAG) de CSH a été réévalué et adapté en 2012 et 2013 afin de tenir compte des différents types de greffes (apparentées ou non) et de leur coût respectif selon l'origine du greffon pour les greffes non apparentées (moelle osseuse, sang périphérique, sang placentaire). Les charges imputables aux missions d'études cliniques ont aussi été intégrées.

Objectif 1.

⇒ Adapter le modèle de financement des USP suite aux évaluations des greffes haplo-identiques.

Action :

⇒ Réviser le modèle de financement des USP et développer un nouveau modèle qui prenne en compte les éventuelles diminutions de cession d'USP par les unités de thérapie cellulaire (EFS et CHU).

Objectif 2.

⇒ Affiner le modèle de financement du recrutement des donneurs volontaires de moelle osseuse (DVMO) en fonction de l'évolution des stratégies.

Action :

⇒ Modéliser des financements pour les nouvelles formes d'organisation du recrutement des DVMO : inscription en ligne, consultation de médecin généraliste.

Objectif 3.

⇒ Évaluer le FAG existant.

Action :

⇒ Évaluer le FAG et initier une réflexion sur une possible révision si besoin.

7. Poursuivre et adapter la communication sur le don de CSH

La communication régulière vers le grand public permet de sensibiliser à grande échelle sur le don de CSH : mieux faire connaître et amener les personnes à y réfléchir afin qu'elles formalisent à un moment ou un autre leur inscription sur le registre national.

La communication 2010-2014 s'est orientée vers la valorisation du donneur : valorisation du soutien à la cause d'une manière générale. Ce ne sont plus uniquement les bénéficiaires pour le receveur qui ont été mis en avant, mais le donneur lui-même comme chance de guérison pour un malade. Pour personnaliser cet engagement et encourager les donneurs potentiels, la communication s'est appuyée sur la communauté de donneurs inscrits en créant les « Veilleurs de Vie » (2011). Aujourd'hui, cette communauté s'est élargie à un public plus large, tel que les personnes qui souhaitent donner mais sont en contradiction pour des raisons d'âge ou de pathologie, les proches de malades, les associations, etc.

La stratégie de communication résultant de cette orientation repose sur différents leviers :

- la pédagogie auprès du grand public par des relations presse ;
- le recrutement direct avec des actions de marketing direct, type mailing ;
- la notoriété de la cause relayée par des actions événementielles, comme la semaine nationale de mobilisation, tout en favorisant la mobilisation de publics ciblés sur le terrain.

La communication est axée sur :

- le recrutement de personnes jeunes (moins de 35 ans) et l'objectif atteint, puisque la moyenne d'âge des nouveaux inscrits est désormais de 29 ans et celle de l'ensemble du fichier est passée de 43 ans en 2012 à 41 ans en 2016 ;
- la diversité génétique de la population française, qui a permis et permet encore chaque année d'inscrire plus de 40 % de nouvelles caractéristiques HLA non encore représentées dans le RFGM, ce qui contribue à enrichir le fichier des donneurs pour le bénéfice de tous les patients.

Objectif.

- ⇒ Chaque année, atteindre l'objectif de 18 000 demandes d'inscription en :
 - favorisant le recrutement de donneurs jeunes (moins de 35 ans) ;
 - favorisant le recrutement d'hommes, cœur de cible des médecins greffeurs ;
 - variant les origines géographiques des donneurs ;
 - favorisant l'engagement de longue durée dès l'envoi du formulaire de demande d'inscription.

Actions :

- ⇒ Poursuivre les campagnes de sensibilisation et l'organisation d'événements ciblés sur la population visée en collaboration avec les associations et les sociétés savantes.
- ⇒ Faciliter les démarches de préinscription et d'inscription des volontaires au don, en lien avec les centres donneurs de l'EFS et des CHU.
- ⇒ Analyser l'impact des campagnes sur, d'une part, le nombre de préinscriptions et d'inscriptions effectuées et, d'autre part, le profil des volontaires au don sensibilisés, en termes d'âge, de sexe et d'origine géographique variée.

4 Évaluation annuelle du plan

Un suivi de la réalisation de ce plan sera assuré sur la base des indicateurs d'activités et de pourcentage d'atteinte des indicateurs de résultats.

Un bilan annuel sera réalisé par l'Agence de la biomédecine et sera présenté au premier trimestre de l'année N + 1 :

- dans le cadre d'une réunion plénière, à l'ensemble des parties prenantes ayant contribué à l'élaboration de ce plan ;
- aux autorités de tutelle dans le cadre de la restitution des indicateurs d'évaluation du contrat d'objectifs et de performance ;
- aux instances de l'Agence de la biomédecine : comité médical et scientifique, conseil d'orientation, conseil d'administration.

5 Annexes

Annexe 1. Bilan 2012-2016 du plan greffe

Annexe 2. Arbre décisionnel d'un projet d'allogreffe

Annexe 3. Transposition des directives européennes dans le droit national

Annexe 4. Données d'activité du prélèvement et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Annexe 1.

Bilan 2012-2016 du plan greffe

Les données collectées les plus récentes suite aux gels des bases de données sont celles de l'année 2015. Les données 2016 seront disponibles au premier trimestre 2017.

Au 30 novembre 2016 :

- 261 255 donneurs vivants de moelle osseuse sont inscrits sur le registre France greffe de moelle (RFGM)
- 35 009 unités de sang placentaire sont conservées dans les banques de sang placentaire et inscrites dans le RFGM

Objectif global : Augmenter le nombre de prélèvement et de greffes de CSH
--

1. Actions relevant de la seule responsabilité de l'Agence de la biomédecine

1.1. Élaborer une démarche qualité construite et adaptée en matière de prélèvement et de greffe

Action 1. Mettre en œuvre des formations adaptées à l'attention des professionnels.

- l'aptitude médicale des volontaires au don de CSH ;
- la validation biologique du don ;
- le typage HLA ;
- les techniques de prélèvement ;
- le transport des CSH ;
- l'acquisition par les professionnels de santé concernés de la méthodologie et des outils pour conduire la préparation ou le maintien d'un certain nombre d'accréditations.

Indicateur : Nombre annuel de formations supplémentaires mises place par rapport à l'existant au début du plan greffe :

- o 2011 : 8 (8 sessions / 122 apprenants)
- o 2012 : +1 (9 sessions / 124 apprenants)
- o 2013 : +1 (10 sessions / 122 apprenants)
- o 2014 : -1 (9 sessions / 98 apprenants)
- o **2015 : +1** (10 sessions / 120 apprenants)

Action 2. Maintenir l'accréditation du RFGM et développer les accréditations des centres d'allogreffes de CSH et des banques de sang placentaire :

Indicateur : Nombre annuel de nouveaux établissements accrédités JACIE par rapport au nombre d'établissements déjà accrédités et par rapport au nombre total de centres :

- o 2011 : 3 nouveaux centres accrédités
- o 2013 : 4 nouveaux centres accrédités (21 centres accrédités /35 centres)
- o 2014 : 9 nouveaux centres accrédités (28 centres accrédités/35 centres)
- o **2015 : 2 nouveaux centres accrédités (30 centres accrédités/35 centres)**

Indicateur : Nombre annuel de nouvelles banques de sang placentaire accréditées FACT :

- o 2011 : 1
- o 2012 : 0

- 2013 : 2 (au total 3 banques accréditées sur 11 banques)
- 2014 : 0 (réduction à 5 du nombre de banques du RFSP)
- **2015**

**Banque de Paris/hôpital Saint-Louis en finalisation d'accréditation.
Le RFSP compte 5 banques et 30 maternités.**

Indicateur : Ré-accréditation de tous les centres donneurs de moelle osseuse par la WMDA

- 2011 : oui
- 2012 : oui
- 2013 : oui
- 2014 : oui
- **2015 : oui**

Action 3. Formaliser les relations avec l'EFS dans le cadre d'une convention dans laquelle la coopération entre les deux établissements pourrait être définie.

Indicateur : Élaboration dès 2012 d'une convention fixant les modalités de la coopération entre l'Agence de la biomédecine et l'EFS en matière de CSH ; signature de la convention et du plan d'actions communes (PAC) le 21 octobre 2013.

- 2014 : actions prévues dans le PAC réalisées
- **2015 : actions prévues dans le PAC réalisées**

1.2. Assurer un suivi plus efficient et de qualité des donneurs non apparentés de CSH

Indicateur : Suivi des donneurs de CSH :

- 2011 : 69 %
- 2012 : 72 %
- 2013 : 80 %
- 2014 : 83 %
- **2015 : 82 %**

2. Actions faisant intervenir d'autres opérateurs ou institutions

2.1. Développer sur le plan qualitatif (diversification phénotypique) et quantitatif le registre des donneurs volontaires de moelle osseuse

Action 1. Améliorer l'accès aux greffons de CSH en augmentant la diversité génétique HLA des donneurs et des unités de sang placentaire (USP) non apparentées.

Indicateur : Augmentation du pourcentage annuel de nouveaux phénotypes HLA inscrits sur le registre (l'objectif à atteindre égal ou supérieur à 40% de l'ensemble des nouveaux phénotypes) :

- 2011 : 43 %
- 2012 : 42 %
- 2013 : 41 %
- 2014 : 43 %
- **2015 : 44 %**

Action 2. Poursuivre l'action de fidélisation des donneurs inscrits et leur traçabilité et augmenter le nombre de donneurs de moelle osseuse inscrits dans le RFGM.

Indicateur : Nombre annuel de nouveaux donneurs inscrits sur le registre :

- 2011 : 14 571
- 2012 : 15 390
- 2013 : 20 352
- 2014 : 19 412
- **2015 : 18 842**

Indicateur : Nombre annuel de donneurs inscrits (accroissement net du fichier) :

- 2011 : 8 872 (196 391 donneurs inscrits fin 2011)
- 2012 : 10 042 (206 971 donneurs inscrits fin 2012)
- 2013 : 14 948 (221 460 donneurs inscrits fin 2013)
- 2014 : 13 975 (235 485 donneurs inscrits fin 2014)
- **2015 : 13 186 (248 671 donneurs inscrits fin 2015)**

Indicateur : Nombre total de donneurs perdus de vue (doit être < 3 %) :

- 2011 : 1,39 %
- 2012 : 1,43 %
- 2013 : 2,91 %
- 2014 : 2,87 %
- **2015 : 2,97 %**

2.2. Augmenter le nombre d'unités de sang placentaire prélevées et inscrites dans le RFGM

L'Agence a une action d'impulsion, d'incitation, de veille et de suivi vis-à-vis des opérateurs du secteur que sont l'EFS et les établissements de soins et les banques de sang placentaire, notamment en tant que pilote du réseau français de sang placentaire.

Indicateur : Augmentation annuelle du nombre d'USP stockées en banque sur l'ensemble du territoire par rapport au stock d'unités banquées le 31-12-2011 :

- 2011 : 5 432
 - 2012 : 7 642
 - 2013 : 7 989
 - 2014 : 2 642
- Arrêt du financement alloué par le plan Cancer 2009-2013.
Discussion avec la DGOS pour la mise en place d'une MIG pour le prélèvement.
- **2015 : 910**
Le financement du prélèvement par une MIG « sang placentaire » allouée aux maternités a pris effet en mai 2015.

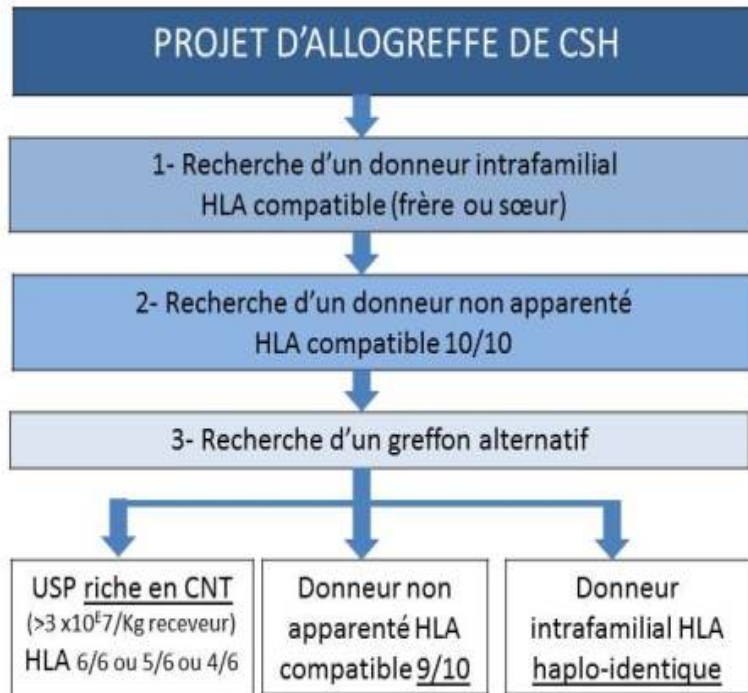
Indicateur : Nombre de prélèvements d'unités de sang placentaire dans les maternités autorisées :

- 2011 : 21 896
- 2012 : 30 450
- 2013 : 34 334 76 maternités
Objectif atteint.
- 2014 : 19 157 30 maternités
- **2015 : 15 399 27 maternités**

Indicateur : Atteindre l'objectif de 30 000 unités de sang placentaire banquées en 2013 :

- 2011 : 16 535
- 2012 : 23 539
- 2013 : 31 230
- 2014 : 33 519
- **2015 : 34 115**

Annexe 2. Arbre décisionnel d'un projet d'allogreffe



Annexe 3.

Transposition des directives européennes (tissu-cellule) dans le droit national

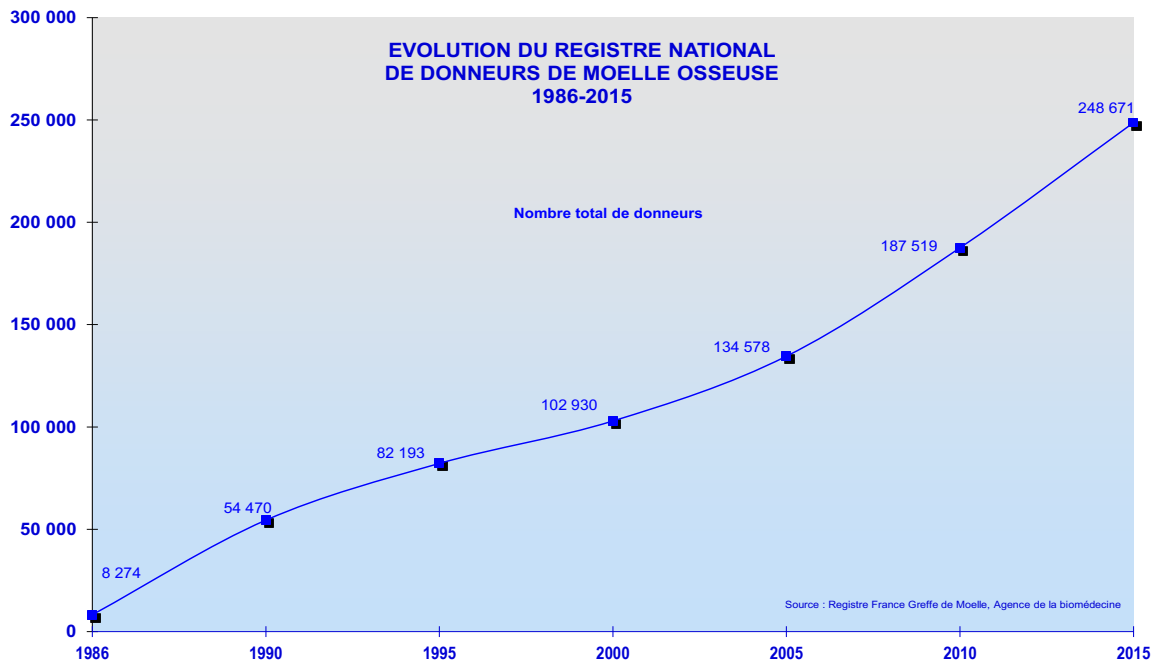
L'ensemble des textes de transposition des directives relatives à la sécurité et à la qualité du don Tissu et Cellule ont été pris/publiés ces 5 dernières années.

Les décrets « coding » (mise en œuvre du code européen unique sur les tissus/cellules) et importation/exportation des tissus et des cellules avec les pays 1/3 çà l'UE entreront en vigueur en 2017.

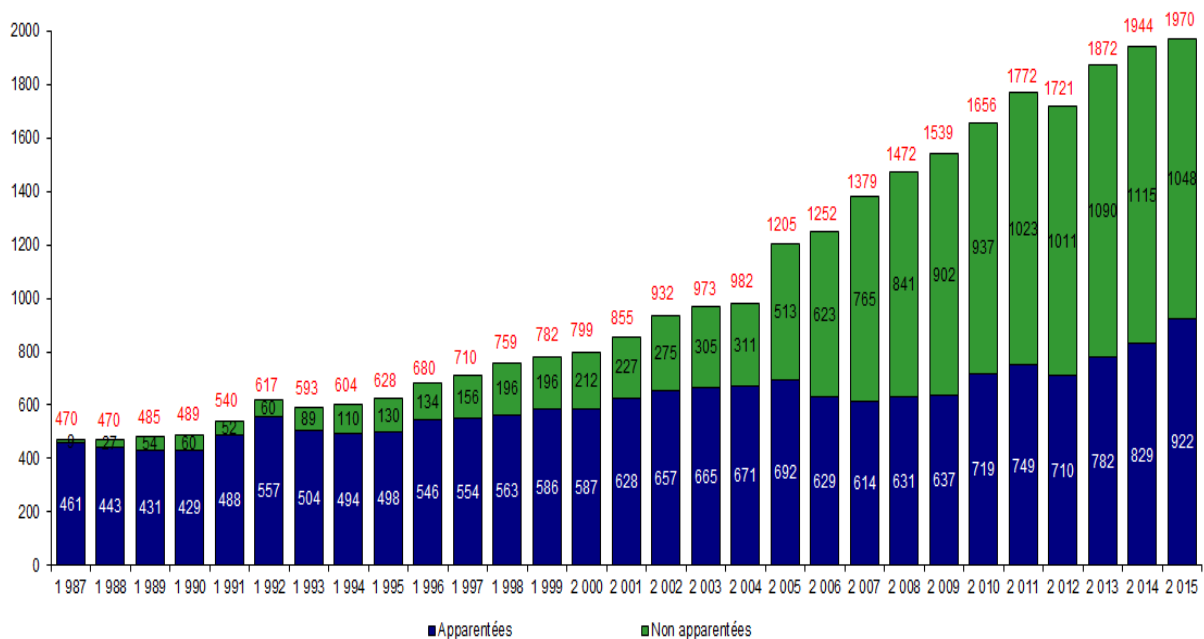
- Décret n°2015-509 du 6 mai 2015 relatif à la simplification des régimes d'autorisation concernant les activités de préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation de tissus, de leurs dérivés, de cellules et de préparations de thérapie cellulaire, issus du corps humain, utilisés à des fins thérapeutiques ;
- Arrêté du 14 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules ;
- Arrêté du 4 novembre 2014 relatif au dépistage des maladies infectieuses lors des prélèvements à des fins thérapeutiques autologues prévu à l'article R. 1211-22-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques ;
- Décret n°2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humains et aux activités liées à ces prélèvements ;
- Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins ;
- Arrêté du 14 septembre 2012 modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques ;

Annexe 4. Données d'activité du prélèvement et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les données collectées les plus récentes suite aux gels des bases de données sont celles de l'année 2015. Les données 2016 seront disponibles au premier trimestre 2017.

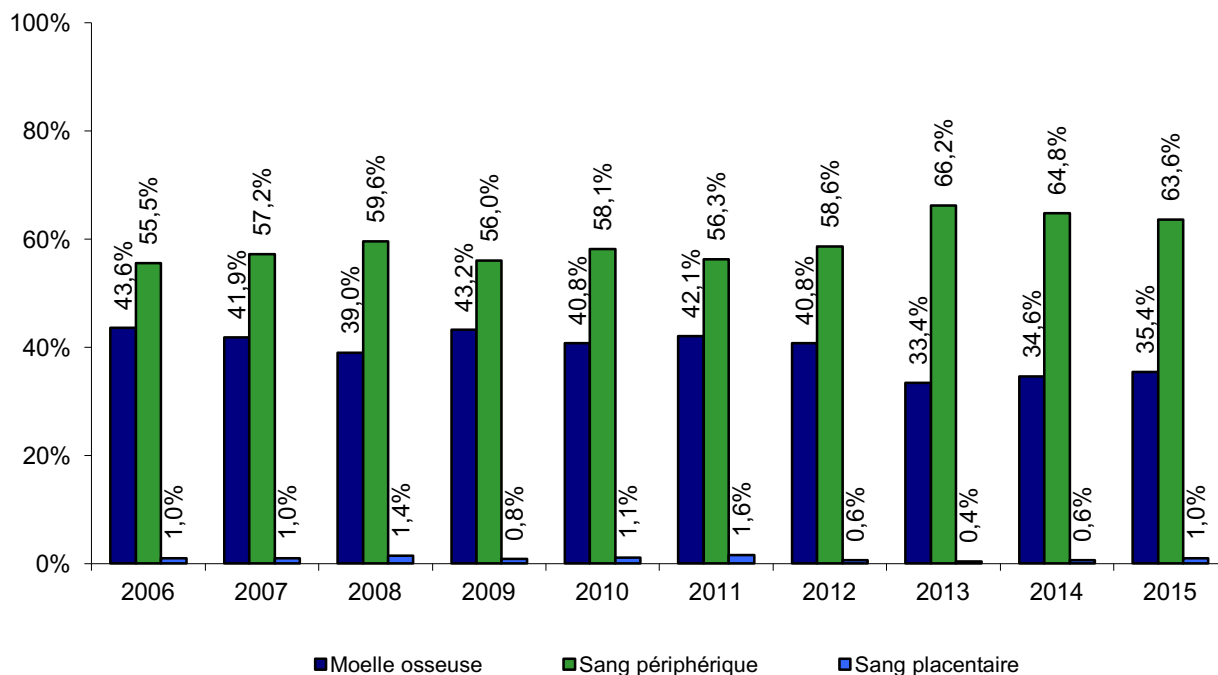


Évolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur

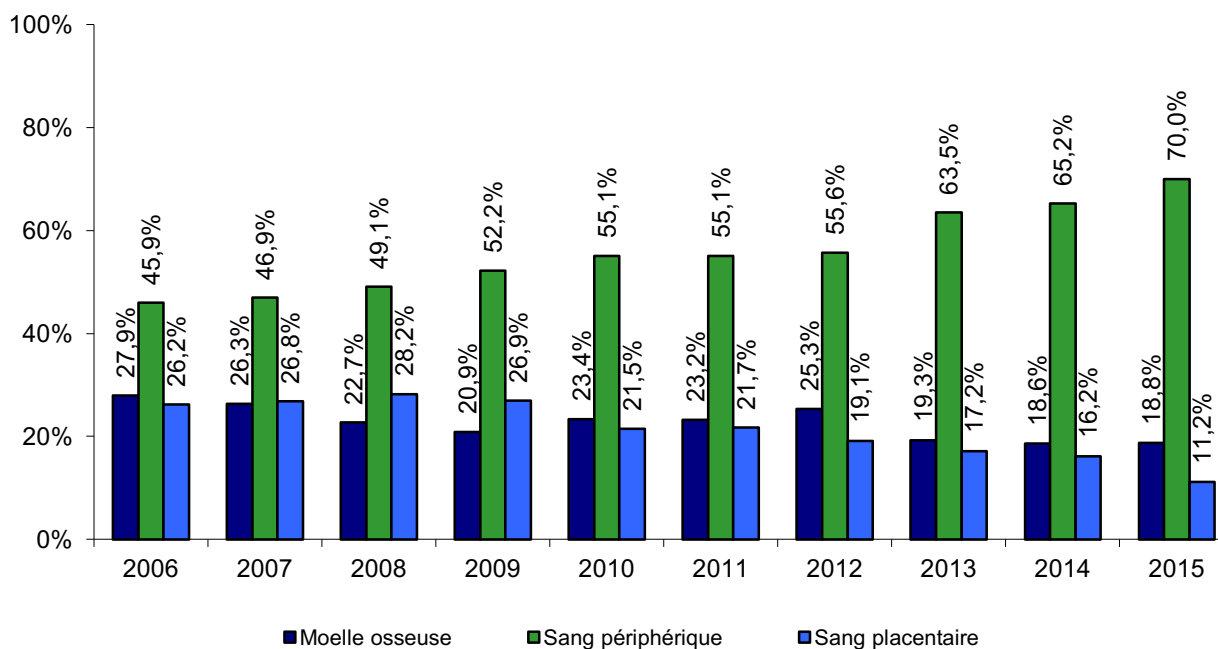


Évolution de la répartition des sources de greffon des CSH allogéniques

1- Donneurs apparentés



2- Donneurs non apparentés



Courbe de prélèvement des donneurs nationaux et internationaux

