



14 et 15
décembre
2009

les
Journées
de l'Agence
de la biomédecine

Actes des journées

 agence de la
biomédecine

Les Journées de l'Agence de la biomédecine

Maison de la Mutualité – Paris

14 & 15 décembre 2009

SOMMAIRE

Message de Mme Roselyne Bachelot, Ministre de la Santé et des Sports	1
Allocution d'ouverture	3
<i>Emmanuelle PRADA-BORDENAVE</i> Directrice générale de l'Agence de la biomédecine	
Plénière 1, le corps humain : expériences et modèles anciens	5
<i>Georges VIGARELLO</i> Professeur d'histoire et directeur d'études à l'école des Hautes Etudes en Sciences Sociales	
Session 1 : Organes / tissus	12
Plateforme nationale de répartition des greffons	12
Le programme de recensement des donneurs Cristal A	16
Session donneur vivant	17
Critères de sélection des donneurs –Place de la coronographie	21
Enquête « abord des proches »	23
Quels sont nos besoins en tissus ?	25
Comment améliorer le prélèvement de tissus ?	26
Session 2 : Registre France Greffe de Moelle – Réseau Français de Sang Placentaire	27
Historique et perspectives de la greffe de sang placentaire	27
Résultats cliniques	29
Echanges internationaux de greffons de sang placentaire	30
Expérience de mutualisation des greffons	31
Algorithmes en génétique des populations et registres de cellules souches hématopoïétiques : de l'utilisation des données à la recherche de donneurs assistée par ordinateur	32
Import – Export des greffons : cas particuliers et expériences du Registre FGM	33
Formation des responsables du transport de CSH	34
Coopération internationale : bilan d'activité 2008 de la WMDA	35
Impact du conditionnement et du transport en termes de biovigilance	36
Contraintes et spécificités du transport de greffons de CSH	36
Session 3: Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN)	39
Epidémiologie des besoins de santé de la population en matière d'insuffisance rénale terminale	39
Déterminants des variations d'incidence	40
Evolution des modes de prise en charge - réglementation et financement	41
Débuter la dialyse avec une fonction rénale plus élevée : bénéfique ou délétère ?	42
Accès à la liste d'attente de greffe rénale	44
Accès à la greffe rénale et groupe sanguin	45
REIN, une infrastructure partagée pour la recherche	46
La dynamique réseau en région PACA	47
Clinical Performance Evaluation in UK	48
Valorisation des données : Infocentre et cartographie	49

Session 4 : Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires	51
L'origine des représentations de l'embryon : perspectives religieuses, nationales et ethniques	51
La recherche sur l'embryon et les CSEh en France : le bilan après cinq années	53
hESC Banking in Europe : Présentation des lignées de CSEh dérivées en France	55
hESC Banking in Europe : Organisation de la recherche sur les CSEh : la situation espagnole	57
hESC Banking and Clinical Translation in the UK	58
Imunomodulation Strategies in Cellular Therapies	60
In Vivo Evaluation of a Replacement Procedure in the Animal	61
ISSCR Guidelines on Clinical Translation Applied to Future hESC Applications	62
Session 5 : Assistance médicale à la procréation	65
Traitement de l'infertilité : visions croisées	65
Impact démographique des traitements de l'infertilité	65
La demande des soins des couples en AMP et ses déterminants	67
Quelle offre de soins en AMP : état des lieux ?	69
Organisation sanitaire : les SROS et l'AMP, exemples régionaux	74
Table ronde: Evaluation : les registres	75
Outil qualité : AMP Vigilance - Evénements indésirables : quel bénéfice pour la sécurité des soins ?	79
Session 6 : Organes / tissus	81
Les protocoles dérogatoires de greffe (VHB, VHC)	81
Table ronde : Evaluation des pratiques professionnelles	85
Session 7 : Registre France Greffe de Moelle	89
Gestion et prévention des donneurs « perdus de vue »	89
Nouvelles stratégies de recrutement des donneurs de CSH	90
Gestion des contre-indications au don de CSH	91
Evolutions de Syrenad	92
Recherche et choix des unités de sang placentaire	93
Quelle communication pour la moelle osseuse ?	94
Session 8 : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN)	96
Personnes âgées en dialyse	96
La répartition des reins basée sur l'âge du donneur et du receveur Old for Old	97
Qualité de vie en dialyse et en greffe	98
International	100
Enjeux internationaux de la greffe	100
Table ronde : Le développement de la greffe dans les pays émergents	101
Session 9 : Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaire	107
Research on Embryos and hESC: The Position of the European Commission	107
The Challenge of Regulating Rapidly Evolving Science	108
Les premiers stades de développement de l'embryon : d'où viennent les cellules ES ?	110
Plénière 2, Le corps humain : regard anthropologique	113
<i>David LE BRETON</i>	
Professeur de sociologie à l'Université de Strasbourg et membre de l'Institut universitaire de France	
Conclusion	117

Message de madame Roselyne BACHELOT-NARQUIN, ministre de la santé et des sports, lu par Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, à l'occasion des premières Journées de l'Agence de la biomédecine le lundi 14 décembre 2009

Je tenais à vous adresser à toutes et à tous un message d'amitié, à l'occasion de ces premières Journées de l'Agence de la biomédecine.

C'est une première, en effet, à laquelle je regrette vivement de ne pouvoir participer, en raison des contraintes de mon agenda.

Vous avez choisi cette année d'organiser ces journées comme un « tout » et de susciter une réflexion globale sur l'ensemble de vos activités. L'unité de temps souligne ici une unité de sens de missions conjuguées pour être placées au service de la collectivité toute entière.

Vos compétences réunies, quel que soit votre degré de spécialisation, sont en effet placées au service de l'intérêt général.

Cette finalité ultime n'est pas un objectif désincarné, comme en atteste la participation à ces Journées de la biomédecine de représentants des différentes sciences humaines : présence qui souligne la dimension anthropologique et la portée éthique de vos activités.

La rigueur de votre expertise n'exclut pas celle d'un questionnement partagé. Bien au contraire, elle implique une ouverture au monde qui dessine la perspective d'une agence qui grandit dans ses missions car les enjeux de la biomédecine excèdent très largement la sphère médico-technique.

Je voudrais par la voix de votre directrice générale, vous féliciter tout particulièrement pour le travail accompli en matière de communication à l'adresse du grand public, notamment à l'occasion des *états généraux de la bioéthique*, par le moyen d'un site internet dédié d'une exceptionnelle qualité.

Favoriser l'appropriation par le plus grand nombre des questions qui structurent au quotidien votre réflexion, c'est promouvoir la rationalité d'un débat dont l'élargissement est requis par l'exigence d'un partage de l'information.

Cette exigence est elle-même renforcée par le développement incessant de l'offre biomédicale dont il vous revient d'assurer la régulation, conformément aux principes du droit.

Une autre de vos missions est celle de l'évaluation des données de l'activité des professionnels. Les communications de ces Journées illustrent parfaitement l'intérêt de cette analyse qui nourrit les sujets de recherche et permet l'amélioration continue des pratiques.

Entre les professionnels, praticiens et chercheurs, dont vous connaissez les attentes et les contraintes, et la décision publique, l'Agence occupe une position médiante et stratégique qui lui confère une responsabilité éminente.

Les relations de l'Agence avec sa tutelle sont ainsi placées sous le signe de la confiance, comme en atteste l'existence d'un contrat d'objectif et de performance dont vous avez à cœur de réaliser les objectifs.

L'année 2010 sera celle du réexamen des lois de bioéthique.

Eclairé par vos travaux (le bilan d'application de la loi, l'étude comparative et l'avis du conseil d'orientation de l'Agence), le projet de loi que je porterai devant la représentation nationale, devra beaucoup à votre expertise.

Ce projet de loi sera aussi l'occasion de conforter et de préciser un certain nombre de vos missions.

Ces missions ont vocation à être réexaminées, à l'aune de votre expérience, considérant que la jeunesse de votre institution est un gage de vitalité pérenne.

Je serai particulièrement soucieuse, en ce sens, d'optimiser au long cours les conditions d'exercice de vos compétences.

Je vous souhaite de très fructueux échanges, tout en formant le vœu de pouvoir vous rejoindre une prochaine fois.

Allocution d'ouverture

Emmanuelle PRADA BORDENAVE
Directrice générale de l'Agence de la biomédecine

C'est un grand plaisir pour moi, et un honneur de vous accueillir si nombreux, à ces premières Journées de l'Agence de la biomédecine.

Comme vous le savez, l'Agence a été créée par la loi du 6 août 2004 dite loi de bioéthique qui a voulu confier à un seul établissement des missions relatives à la greffe, autrefois assurées par l'Etablissement français des Greffes, à la procréation, l'embryologie et la génétique humaines.

Continuant dans la lignée tracée par l'Etablissement français des Greffes, l'Agence n'a conçu l'exercice de ses missions qu'en liaison étroite avec vous, les professionnels, afin que les recommandations qu'elle serait amenée à proposer soient au plus près de la réalité clinique et scientifique ; que la réflexion éthique menée en son sein trouve à s'appliquer aux pratiques du terrain et qu'enfin les outils, notamment informatiques, qu'elle serait amenée à développer soient en phase avec ces pratiques et en permettent tant l'évaluation qu'une information pertinente à destination des décideurs en santé publique et des cliniciens eux-mêmes.

C'est ainsi que se sont constitués progressivement, les groupes de travail, les réseaux d'échange d'information et souvent des journées annuelles de rencontres auxquels vous êtes si nombreux à participer.

Cinq ans après la loi, alors que le Gouvernement a donné sa pleine force à la volonté du législateur en prenant les décrets qui ont permis la montée en charge progressive des missions de l'Agence, quatre ans après que le Registre France Greffe de Moelle nous a rejoints et à la veille d'être rejoint par le registre Eurocord, il nous a semblé que le moment était venu de nous réunir tous pour un temps d'échange et d'information et que nous étions mûrs pour réaliser ces journées communes.

Elles témoignent de notre conviction, acquise dans le travail quotidien, les échanges au sein du conseil d'orientation, du comité médical et scientifique, les échanges avec notre tutelle, avec les autres agences sanitaires et plus récemment à l'occasion de l'amorce de la réflexion sur la révision de la loi de bioéthique, notre conviction que soigner l'homme avec des éléments ou produits du corps humain, soigner l'homme par l'homme fait appel aux mêmes valeurs, fait courir les mêmes risques quelle que soit la technique du soin.

Sur autant de sujets que le respect du corps, le don, les risques de trafics, l'importance de la prise en charge psychologique, l'importance de l'approche épidémiologique, des outils de financement, des outils d'évaluation, des outils de communication, ... la réflexion des uns et les enseignements qu'ils tirent de leur pratique, viennent nourrir la réflexion des autres.

Pour signifier cette unité nous avons choisi de consacrer deux séances plénières à des exposés et débats sur le corps humain, placé sous le regard inhabituel pour nous de l'historien, Georges Vigarello, et de l'anthropologue David Le Breton.

Les différentes sessions qui vous réuniront ensuite par thème permettront d'échanger et de s'informer sur des sujets d'actualité qui sont autant de priorité pour l'Agence :

l'amélioration de l'efficacité du prélèvement d'organes et de l'attribution des greffons, le donneur vivant d'organes, les tissus, le sang placentaire, le recrutement des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à l'heure où le registre vieillit, le transport de greffons de CSH, la meilleure connaissance de l'insuffisance rénale terminale ; l'état de la recherche sur l'embryon en France et en Europe alors que se développent les premières lignées, que les IPS sont une réalité et qu'il faut envisager les développements de la thérapie cellulaire, l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) envisagée non plus comme une technique mais plutôt comme un soin apporté à un couple en souffrance, avec toutes les garanties de qualité, de sécurité et d'équité qui s'imposent, et enfin le développement d'une activité de greffe autour de la Méditerranée dans des pays avec lesquels l'Agence a développé de longue date des liens étroits et qu'elle retrouvera d'ailleurs en janvier à Alger pour un colloque sur la greffe.

Ce sont nos premières Journées et il y aura sans doute des ajustements à faire ; aussi nous comptons beaucoup sur vos réactions pour faire mieux la prochaine fois.

D'ores et déjà je voudrais remercier ceux qui ont œuvré à leur préparation : le comité de pilotage, les responsables de sessions, les modérateurs et tous les intervenants qui, venant parfois de loin, ont accepté de nous apporter leur concours.

J'espère que nos échanges seront fructueux. Je vous souhaite de très bonnes journées.

Plénière 1, le corps humain : expériences et modèles anciens

Georges VIGARELLO

**Professeur d'histoire et directeur d'études à l'École des Hautes Etudes en Sciences
Sociales**

Je suis très heureux de m'exprimer aujourd'hui devant vous. Mon projet vise à réfléchir aux questions historiques, et notamment au problème de l'appartenance du corps. A qui « appartient » le corps ? Comment cette question a-t-elle historiquement été traitée ? Je souhaiterais ainsi montrer que l'histoire de l'appropriation du corps par le sujet est extrêmement longue et complexe. Je poserai également des questions d'actualité sur cette problématique. Ainsi, j'aborderai successivement la non-appropriation du corps par le sujet, puis l'appropriation du corps et enfin des questions d'actualité. Mon exposé sera historique, philosophique et culturel.

Le corps a longtemps été approprié par d'autres. Les rapports de Christophe Colomb sur les « sauvages » des Amériques sont éloquents : Christophe Colomb s'arroge le droit de ramener en esclavage les populations autochtones. De même, les corvées d'Ancien Régime sont une forme d'appropriation du corps par d'autres. Un autre exemple est celui du Roi Louis XIV, dont les problèmes de santé donnent lieu à des tests médicaux sur des individus sans statut social. Enfin, au XVII^{ème} siècle, le viol est un crime d'autant plus grave que le mari de la victime est socialement élevé. Il s'agit d'un rapt de violence, situation dans laquelle la femme n'est pas « propriétaire » de son corps. En 1916, il est indiqué que l'Etat a besoin « des corps et des cerveaux ». A notre époque, une telle affirmation susciterait des réactions pour le moins vives.

La procédure d'appropriation relève de quatre grandes dynamiques, qui ont progressivement changé la manière dont le sujet appréhende la propriété de son propre corps. La première dynamique, qui démarre aux débuts de l'ère chrétienne et s'impose au XVIII^{ème} siècle, est la propre définition du corps par les individus. Ainsi, Diderot explique : « Qu'est-ce que j'éprouve ? », alors que les réflexions de Descartes portaient davantage sur l'âme, le corps étant perçu comme un objet. Les douleurs et les transgressions d'espace sont désormais perçues. Cette phase psychologique des sujets n'est donc pas marginale. La seconde dynamique est la fin de la tolérance de certaines relations. Ainsi, les châteaux du XVII^{ème} siècle ne comportent pas d'espaces appropriés par les sujets. Les espaces sont communs et constituent des lieux de passage. A partir de cette époque, certains espaces vont gagner en intimité, et deviendront des espaces où les autres ne seront plus tolérés. Ainsi, l'individu s'autonomise et devient le propriétaire de sa propre intimité. Le château de Louis XV n'est plus le même que celui de Louis XIV. Montesquieu affirme qu'une relation à laquelle consentent deux personnes ne menace pas les autres ; l'homosexualité dans la sphère privée est donc tolérée. Ce point constitue une avancée fondamentale. La troisième dynamique est politique. L'avènement de la notion d'égalité dès le XVII^{ème} siècle se caractérise notamment par la définition suivante de l'Encyclopédie de Diderot : « Malgré les inégalités produites dans le gouvernement politique par la différence des conditions, ceux qui sont le plus élevé doivent traiter leurs inférieurs sur un plan d'égalité [...] en exigeant avec humanité ce qui leur est dû le plus incontestablement ». Par la suite, l'inaliénabilité du corps est soulignée, notamment dans la déclaration des droits de l'homme et du citoyen ; « Les distinctions sociales ne peuvent être fondées que sur l'utilité commune ».

Enfin, la quatrième dynamique est juridique. Ainsi, le Droit évolue profondément au cours des époques. En 1791, la notion de « rapt de violence » est remplacée par le terme de viol, plaçant la victime au centre du crime et en supprimant l'implication d'un tuteur. Qui a pouvoir sur son corps ? Traditionnellement, le père détient l'autorité sur le corps de l'enfant ; il dispose du droit d'exercer des châtiments corporels. Le Droit pénètre progressivement la sphère privée. Ainsi, la loi contre le travail des enfants au XIX^{ème} siècle est non une loi policière des familles, mais une loi de protection des individus. La Loi s'attaque à la problématique de la définition de la violence subie par les individus dans la sphère privée.

La question de la propriété est passionnante : elle ne peut se penser en termes de limites et elle ne peut pas ne pas se penser en termes d'ambiguïté. Les limites sont traditionnelles et se sont affinées au cours du temps. Les victimes d'épidémies telles que la lèpre et la peste soulèvent la question de l'isolation des corps. Pasteur avait conscience du fait qu'une contrainte pèse sur tous les individus ; chacun peut être contagieux auprès des autres. Par conséquent, des limites s'imposent à chacun. A titre d'exemple, les nécessités d'hygiène publique ont conduit à interdire les crachats en public. A notre époque, les comportements à adopter pour limiter la propagation de la grippe A sont illustratifs de cette idée. En outre, la réflexion financière s'est accélérée ; l'Etat ne peut pas tout payer. Il est donc demandé de porter une ceinture de sécurité et de ne pas boire excessivement. L'individu ayant acquis la propriété de son corps, il peut désormais contester ces contraintes qui lui sont faites. Par ailleurs, la propriété du corps est une question ambiguë. Le comité national d'éthique affirme en 1993 qu'il est particulièrement important pour la France d'affirmer que le corps n'appartient pas au monde de l'argent et qu'il n'est pas une marchandise. Les questions de l'appartenance du corps se renouvellent au gré des progrès médicaux tels que l'avènement des greffes. En 1976, aux Etats-Unis, John Moore gagne le procès qu'il intente à son chirurgien pour lui avoir retiré sans son consentement des cellules de sa rate aux fins de les faire breveter (elles possédaient des propriétés thérapeutiques). Les juges affirment que la rate du demandeur est quelque chose sur lequel le plaignant dispose d'un droit absolu. Les juges rendent ainsi Monsieur Moore propriétaire de ses cellules. Dès lors, nous pourrions imaginer que l'individu vende ses cellules et en tire un profit commercial. Cette ambiguïté, voire contradiction, doit être levée avec une triple exigence pour éviter toute marchandisation du corps. L'inaliénabilité, l'imprescriptibilité et l'intransmissibilité du corps doivent être défendues. Le corps est donc un patrimoine tout en ne l'étant pas. La question du consentement a nettement évolué ; aujourd'hui, le patient doit être pleinement informé, tandis que le médecin doit être spécialisé dans son domaine.

Le corps, malgré un travail d'appropriation, est soi et autre. Un système social d'égalité et de contrat ne peut se concevoir sans la propriété du corps par son sujet, mais également par une certaine forme d'appartenance à un autre.

Débat

Les participants sont :

Professeur Jacques BELGHITI, service de chirurgie hépato-pancréato-biliaire, Hôpital Beaujon, membre du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine ;

Professeur Sadek BELOUCIF, service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Avicenne, Président du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine ;

Olivier DE LAGARDE, journaliste et modérateur des séances plénières ;

*Patrick PELLERIN, représentant de l'association des paralysés de France, membre du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine ;
Professeur Jean-Paul VERNANT, service d'hématologie clinique du groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, membre du Comité Médical et Scientifique et du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine.*

Olivier DE LAGARDE

Merci pour cet exposé. Monsieur Pellerin, des réactions à cet exposé ?

Patrick PELLERIN

Les recherches médicales doivent respecter le consentement de l'individu mais également l'humanité. Le fait, ce qui est une bonne chose, que l'autorisation d'autopsie soit demandée aux héritiers peut poser problème. Les refus sont pratiquement permanents. Or dans certains cas, cela peut faire progresser la science médicale. De nombreuses demandes de greffes rénales restent non satisfaites ; la révision de la loi de bioéthique doit tenir compte de cette problématique. L'entourage proche du demandeur doit particulièrement être visé : 93 % des donneurs proches se déclarent satisfaits de leur geste. Enfin, les expérimentations doivent être encadrées et développées à l'avenir, malgré une actuelle opposition de l'opinion publique.

Georges VIGARELLO

La question de l'héritage est en effet cruciale. Elle soulève la problématique du don : le consentement est présumé s'il n'a pas été contesté auparavant. Montesquieu crée une rupture en insistant sur le fait que le privé autorise de nombreux comportements jugés jusqu'ici transgressifs pour des raisons morales, religieuses ou politiques. La conquête du privé permet la création d'une frontière avec le public.

Pr Jacques BELGHITI

Votre tableau historique m'a amené à réfléchir sur le corps. Le médecin ne parle pas du même corps que le malade. Le regard ou la palpation d'un corps n'est pas ce que le malade ressent ou ce que ses proches voient. Pour moi, le corps du malade exprime la maladie ; le regard médical est comme une vision du fond de l'eau avec un masque... Si on ne sait, on n'y voit rien ; et on apprend, en médecine, comment regarder. Le chirurgien et le transplantateur peuvent intervenir sur quatre corps différents : le corps mort lorsqu'il s'agit d'une autopsie ; le corps décédé (par la destruction du cerveau) mais dont des organes vivent et vont être prélevés ; le corps malade dont il faut éliminer l'organe malade et enfin le corps sain chez qui on prélève un organe sain pour le greffer.

Georges VIGARELLO

La médecine a insensiblement progressé, tant en améliorant significativement ses procédures scientifiques et techniques qu'en prenant en compte des données mettant en jeu la personne. Ainsi, les travaux sur la greffe prennent en considération la relation imaginaire que crée le transplanté avec le donneur. Cette relation est toujours présente à l'esprit du transplanté. Le médecin doit ainsi s'attacher à développer une vision globale du patient.

Olivier DE LAGARDE

La vision du chirurgien vous éloigne-t-elle de la dignité humaine de l'individu ?

Pr Jacques BELGHITI

Je ne le pense pas. Le médecin est à l'écoute de son patient et essaye de percevoir ce que le discours et les sensations du malade traduisent. Le médecin a un regard spécifique sur le corps.

Patrick PELLERIN

20 ans auparavant, à l'hôpital, les individus étaient appelés par leurs maladies et non par leurs noms. La première dignité est donc d'appeler les individus par leurs noms et non par leurs pathologies.

Pr Sadek BELOUCIF

La relation entre l'individu et la collectivité est un aspect très intéressant de l'exposé de Georges VIGARELLO. La facilité de dissémination de la greffe dans le monde occidental s'explique par la distinction entre le corps et l'âme. *A contrario*, en Orient, la culture bouddhiste rend cette dissémination nettement plus difficile. Par ailleurs, le plaidoyer pour l'égalité constitue un pas fondamental pour reconnaître l'unicité des individus et combattre l'homogénéité. Plus nous sommes globalisés, plus nous revendiquons le droit d'être reconnus comme uniques. En outre, depuis l'époque du château de Louis XV, la montée de l'individualité rétrécit les espaces collectifs. La tension entre l'individu et le collectif est donc plus que jamais une problématique d'actualité, qui suscite un débat autour de la greffe. Le sujet du corps humain n'est absolument pas épuisé.

Olivier DE LAGARDE

La vision du religieux sur le corps est effectivement importante.

Georges VIGARELLO

Nous sommes tous des individus singuliers. La victoire du singulier a été lente. A titre d'exemple, une beauté peut être singulière et ne pas répondre aux critères de beauté du moment. Il est important de penser la question au travers du collectif. Une société religieuse induit des conséquences sur le « je », sur les faits, sur les transgressions, sur les blasphèmes. Il faut donc saluer les victoires des sociétés laïques, qui permettent au collectif de définir le corps. Enfin, le corps suscite ma propre vision et celle de l'autre. L'obésité exprime une forme de désappropriation du corps par l'individu. L'individu ne se reconnaît pas dans ce que perçoivent les autres. Cette souffrance est profonde et doit être débattue, puis évidemment surmontée.

Olivier DE LAGARDE

La laïcité permet-elle une appropriation du corps par l'individu, puisqu'il appartenait auparavant à Dieu ?

Georges VIGARELLO

Naturellement. Dans une société religieuse, le corps est un don de Dieu qui ne tolère aucune transformation. L'atténuation du religieux permet l'avènement de la chirurgie esthétique.

Pr Sadek BELOUCIF

Reconnaître la singularité de l'individu permet de le reconnaître à part entière.

Jacques BELGHITI

Certaines sociétés justifient une réappropriation du corps en retour de ce qu'elles ont donné en éducation, travail et revenus de vieillesse...

Pr Jean-Paul VERNANT

Dans le contrat de social de Rousseau, la liberté établie dans un cadre collectif permet la vie en société. Afin de passer de la loi du plus fort à une liberté réfléchie et consentie, chacun doit accepter de déléguer un certain nombre de ses prérogatives. Ainsi durant notre vie, nous pourrions considérer que nous ne sommes que dépositaires de notre corps et de nos organes, que nous rendrions à la société une fois notre vie achevée.

Georges VIGARELLO

Comment envisager le contrat ? Dans des sociétés totalitaires, le contrat n'est que formel et n'existe pas. Comment arriver à prendre en compte un contrat dans lequel le consentement est relativement clair ? Cette question n'est pertinente que dans les sociétés démocratiques.

Pr Jean-Paul VERNANT

Ce contrat doit être fondé sur la fraternité et la solidarité. En France, l'organisation de la transfusion, anonyme et gratuite, témoigne de cette solidarité. Le don du sang, mais aussi le don du sang placentaire, et le don d'organes peuvent être considérés comme des modèles de solidarité et de fraternité, fondements entre autre du sentiment d'appartenance à une identité commune.

Olivier DE LAGARDE

L'anonymat est-il une question importante ?

Pr Jean-Paul VERNANT

L'anonymat me semble essentiel. Comment celui qui reçoit un organe, en dette vis-à-vis du donneur décédé, pourrait-il jamais s'acquitter de cette dette ? L'anonymat permet que sa reconnaissance s'exprime non à l'égard d'un seul, mais à l'égard de chacun, de tous, de la société.

Patrick PELLERIN

Le don n'est pas toujours anonyme, notamment dans le cadre de la famille.

Pr Jacques BELGHITI

Notre société est basée sur une structure de solidarité. L'anonymat, qui est fondamental d'après mon expérience, permet la réalisation de dons et de transplantations.

Pr Sadek BELOUCIF

La liberté est un droit, un idéal et une responsabilité. La fraternité est-elle un devoir ? Comment réarticulons-nous le débat autour de la fraternité ?

Georges VIGARELLO

La médiation permet la procédure de contractualisation.

Olivier DE LAGARDE

J'invite à présent les participants à poser leurs questions.

De la salle

Pensez-vous que les réflexions échangées entre les intervenants correspondent à une vision moderne et occidentale du sujet ?

Georges VIGARELLO

Je me situe dans la société occidentale ; je retrace l'histoire dont nous sommes redevables. Il serait extrêmement difficile d'établir une histoire des sociétés. En revanche, nous sommes redevables de notre histoire et des apports de la religion chrétienne à ces sujets.

De la salle

Le mot « solidarité » pourrait-il constituer une définition contemporaine de la fraternité ?

Georges VIGARELLO

La solidarité est une déclinaison de la fraternité. La fraternité ajoute des éléments de richesse du sentiment. La solidarité est une notion fondamentale de la révolution de 1848 et qui s'est développée au cours des XIX^{ème} et XX^{ème} siècles ; le riche sait que son existence est indissociable de celle du pauvre.

Patrick PELLERIN

Le bénévolat auprès des malades est très fréquent dans beaucoup de pays ; c'est une notion de fraternité qui serait bienvenue dans le nôtre.

De la salle

Quelle doit être notre relation vis-à-vis des techniques médicales lorsque l'on sort du champ de la médecine ? Que penser de la demande sociale ? Doit-on soulager la souffrance de couples homosexuels et de femmes sans partenaire qui souhaitent avoir un enfant ?

Pr Sadek BELOUCIF

Les rapports entre l'individu et le collectif sont empreints de bienfaisance. Alors que la morale condamnerait la grossesse de femmes sans partenaires, la cohésion de la société repose, dans une vision anglo-saxonne notamment, sur la somme des contrats individuels. Ce qui est légal devient alors moral : un médecin peut permettre à une femme sans partenaire d'avoir un enfant. Dans une logique plus européenne continentale, c'est le moral qui dicte le

légal. Dans cette optique, la pratique des mères porteuses serait plutôt condamnée, au nom de l'attention portée à la collectivité. Le médecin doit accomplir la lourde tâche d'être bienfaisant tout en respectant l'autonomie des individus. Le principal écueil est la marchandisation du corps. Le débat entre autonomie et bienfaisance ne peut être tranché de manière simpliste et est en perpétuel examen.

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE

Je remercie Georges VIGARELLO et l'ensemble des intervenants des éléments de réflexion qu'ils ont apportés lors de cette plénière.

Session 1 : Organes / tissus

*Modérateurs : Docteur Patrick JAMBOU, CHU de Nice
Docteur Benoît AVERLAND, Agence de la biomédecine
Pr Michel ODIEVRE, Comité donneur vivant, Paris
Jean RIONDET, IFCS de Lyon
Docteur Julien ROGIER, CHU de Bordeaux
Anne-Marie SORIA, Hôpital Henri Mondor de Créteil
Professeur Pascal LEPRINCE, Hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris*

Plateforme nationale de répartition des greffons

L'expérience d'Eurotransplant

Docteur Axel RAHMEL, Eurotransplant Leiden

La proposition de constitution d'une plateforme nationale d'allocation des greffons a été émise pour la première fois en 1967. Une première expérience de cinq ans a été menée, à la suite de laquelle d'autres pays se sont joints à ce projet scientifique.

Ce projet a pour objectif d'optimiser l'allocation des greffons en améliorant la compatibilité entre donneur et receveur dont on connaît l'impact positif sur les résultats de la transplantation.

Plus de 20 % des greffons répartis par Eurotransplant ne présentent aucune incompatibilité. De même, seuls 3 % des greffons répartis présentent 5 à 6 mismatches. Nous avons donc un très bon niveau de comptabilité et nous évitons les mismatches importants.

Le périmètre d'Eurostransplant couvre sept pays :

- Belgique ;
- Pays-Bas ;
- Luxembourg ;
- Allemagne ;
- Autriche ;
- Slovénie ;
- Croatie.

Les différents comités qui composent Eurotransplant élaborent des standards d'allocation. Notre pratique repose sur quelques grands principes cliniques et éthiques. Les règles pratiques doivent être établies par des comités transparents.

Nous disposons d'un programme dit de niveau mismatch acceptable afin d'augmenter les chances de recevoir une greffe pour les patients hautement immunisés. Leur temps d'attente est ainsi comparable à celui des autres patients. Leur niveau de survie est également similaire.

Pour tous les autres patients, nous attribuons des points en fonction du niveau de compatibilité HLA, et de la probabilité de mismatch. Nous prenons également en compte la distance géographique entre donneur et le centre de transplantation, ainsi que l'équilibre entre prélèvements et greffes pour chaque pays.

Pour ce qui est des reins, notre système d'allocation accorde des points supplémentaires aux patients pédiatriques, ce qui permet de diminuer leur taux de mortalité.

Nous avons mis en place un programme senior (Old for Old), dans la mesure où le nombre de donneurs et de receveurs de plus de 75 ans a beaucoup augmenté ces dernières années. Le principe est d'attribuer les greffons rénaux des donneurs de plus de 75 ans aux patients de plus de 75 ans.

En moyenne, les patients qui présentent une défaillance hépatique nécessitant une greffe en urgence, reçoivent leur greffon dans les deux jours.

L'objectif est de procéder aux transplantations dans la bonne fenêtre de temps. Nous basons pour cela l'allocation des greffons hépatiques sur le score MELD. Cela nous a permis de constater une diminution sensible, de l'ordre de 50 %, du taux de mortalité des receveurs après un an. Il en va de même pour la mortalité des patients en attente de greffe.

Notre système d'allocation est orienté vers les patients. Cependant s'il ne nous permet pas de répartir nos organes, nous pouvons recourir à un schéma basé sur les centres. Cela nous permet une allocation encore plus efficace des organes.

Nous avons développé des relations avec les autres organisations internationales de transplantation : si un greffon ne trouve pas de receveur dans notre réseau, nous nous adressons à elles.

Le projet français

Docteur Alain ATINAULT et Sami DJABBOUR, Agence de la biomédecine

L'Agence de biomédecine dispose actuellement de services de régulation et d'appui, répartis sur plusieurs sites français. Ils contribuent à la qualification des donneurs et apportent une expertise aux coordinations hospitalières et aux équipes médico-chirurgicales. Ils sont également chargés de la répartition des greffons.

Afin d'acquérir une vision en temps réel de l'activité nationale de prélèvement, d'en améliorer l'efficacité par une plus grande rapidité d'attribution des greffons et de mieux standardiser les pratiques de répartition, l'Agence a décidé de créer une plateforme nationale de répartition des greffons, déchargeant ainsi les SRA de cette activité spécifique.

Les aides au choix et l'appel aux équipes de greffe seront concentrés en un seul point, opérationnel 24 heures sur 24. Cette organisation s'appuiera notamment sur le logiciel Cristal. Elle n'impactera ni les règles actuelles de répartition des greffons, ni les fonctions de coordination.

Un processus permettant au régulateur d'acter la validation de l'organe afin d'autoriser sa répartition par le PNRG a été créé dans Cristal Donneur. L'aide au choix va devenir référentielle : tous les acteurs auront strictement la même vision, tout en respectant les conditions de confidentialité des données. Ces évolutions seront disponibles début 2010.

Dr JAMBOU

Le système Eurotransplant comprend-il une évaluation de l'efficacité du système et des normes de qualité qui sous-tendent l'attribution d'un greffon ?

Dr RAHMEL

Les données relatives aux donneurs sont transmises électroniquement à Eurotransplant. Ils remplissent par ailleurs une fiche de renseignement sous forme papier que nous comparons à ces éléments. Le centre de greffe fournit également des informations.

Nous nous assurons en outre que les centres effectuent bien les greffes pour lesquelles les organes ont été alloués.

De la salle

Quelles ont été les difficultés rencontrées lors de la mise en place d'Eurotransplant ? Quels conseils donneriez-vous pour celle de notre plateforme nationale ?

Dr RAHMEL

Votre plateforme ne couvrira qu'un seul pays, mais sera confrontée aux mêmes problèmes, notamment la concurrence entre les chirurgiens pour obtenir les greffons. C'est la raison pour laquelle le système d'allocation doit être basé sur des éléments factuels. La principale difficulté est d'identifier les patients dont la situation est la plus urgente.

De la salle

Quel est le nombre d'échanges inter pays dans le cadre d'Eurotransplant ? Eurotransplant intervient-il dans les échanges intra nationaux ? Le service Evaluation contrôle-t-il la totalité des dossiers ?

Dr RAHMEL

Nous actualisons continuellement nos données, et nous les mettons à disposition des centres. Pour prendre l'exemple de l'Allemagne, tous les centres sont rassemblés pour constituer une liste d'attente unique : nous n'intervenons pas dans la répartition entre eux. Les organes sont alloués sur des critères uniquement médicaux. Si deux patients sont dans la même situation, priorité sera donnée au plus proche du donneur.

L'Autriche est une exception à cette règle. La politique autrichienne est de chercher un équilibre entre les centres, et nous y contribuons.

Enfin, toutes les données relatives aux transplantations sont effectivement collectées et suivies par Eurotransplant. Notre système prévoit plusieurs contrôles de qualité de ces informations.

De la salle

Un travail est-il fait en amont des transplantations sur l'état général du donneur, afin de s'assurer du nombre d'organes à proposer à la répartition ? Si oui, ce travail est-il réalisé par Eurotransplant ou par les organisations nationales ?

Dr RAHMEL

Cette tâche incombe aux organisations nationales.

Dr JAMBOU

Quelle est la qualité des relations avec les greffeurs ? Comment les coordinations sur le terrain se positionnent-elles par rapport à Eurotransplant et à ces relations ?

Dr RAHMEL

Le prélèvement des reins, foies et pancréas est effectué par les équipes locales. Les informations sont collectées par les chirurgiens régionaux, qui nous les transmettent. Nous les adressons aux centres de transplantation. Cette procédure est désormais bien acceptée.

Il en va différemment pour les cœurs et poumons. Les équipes de transplantations envoient des chirurgiens dans les centres de prélèvement, y compris à l'étranger. Elles considèrent que la qualité et les caractéristiques d'un greffon ne peuvent être évaluées que sur place, *de visu*.

De la salle

L'internationalisation du don d'organes au niveau européen est-elle une initiative du monde politique ou des médecins ?

Dr RAHMEL

Dans tous les pays que nous couvrons, les autorités politiques nous ont dit que le système d'allocation devait être transparent, et médicalisé. A ce jour, elles n'ont jamais interféré avec les décisions médicales.

Par ailleurs, lorsque les critères médicaux objectifs ne permettent pas de trancher, la discussion revêt de fait un caractère politique. C'est ce que j'entends par discussion politique, mais les décideurs politiques n'interviennent pas dans notre activité.

De la salle

Les chirurgiens pourront-ils contester la décision concernant la répartition ?

Dr ATINAULT

La mise en place de la plateforme ne remet pas en cause les règles de répartition. Les équipes seront appelées dans l'ordre d'apparition au score, jusqu'à l'attribution du greffon. Il n'existe pas matière à contestation.

De la salle

En quoi consistera le changement pour les équipes chirurgicales ? Comment seront gérés les reins, pour lesquels la répartition se faisait plutôt localement ?

Dr ATINAULT

Les chirurgiens devront simplement s'habituer à de nouveaux interlocuteurs. Les reins seront gérés de la même manière qu'actuellement, en terme d'attribution.

Le programme de recensement des donneurs Cristal A

Docteur Jean-Paul JACOB et Sami DJABBOUR, Agence de la biomédecine

Le nouvel outil Cristal Action reste largement inspiré de la philosophie de Donor Action, programme international destiné à pérenniser et institutionnaliser le recensement des donneurs. S'appuyant sur un outil informatique, Donor Action offre la possibilité d'enquêter sur les décès ou les pratiques, attitudes et connaissances des personnels, ainsi que d'éditer des rapports statistiques.

Néanmoins, l'outil Donor Action, en raison de son manque d'ergonomie et de difficultés d'interprétation de certaines données, n'est implanté que dans un tiers des hôpitaux français et les difficultés financières de la fondation ne permettent pas d'envisager son amélioration.

Cristal Action est issu de la réflexion d'un groupe de travail composé de professionnels représentatifs de l'ensemble des acteurs concernés, en étroite collaboration avec la DSI de l'Agence. Il permet de pallier les difficultés rencontrées avec Donor Action, mais également d'enrichir considérablement l'outil.

Conçu en cohérence avec Cristal Donneur et de manière à éviter les doubles saisies, Cristal Action gère des données contextuelles. Les pages écran, avec une nouvelle ergonomie, s'adaptent en fonction des réponses. Afin d'éviter toute invraisemblance, les contrôles sont effectués page par page. L'édition de statistiques et de graphiques, directement exploitables grâce à la solution InfoService, permettra d'analyser les données dans le temps et d'améliorer la qualité.

Le passage de Donor Action vers Cristal Action aura lieu début janvier 2010. Dès le début du deuxième trimestre, le retour d'information sera disponible. Des formations complètes sont proposées aux hôpitaux.

Dans l'avenir, l'intégration de données issues des établissements permettra d'évoluer vers un système global de recensement du don et de sa potentialité. Une réflexion est également en cours afin d'intégrer le suivi des comas graves.

De la salle

L'extension de la formation des coordinations aux professionnels de santé, notamment dans le cadre de l'intégration des coordinations au sein des services de réanimation, est-elle envisagée ?

Dr JACOB

L'Agence travaille dans cette optique. Cristal Action a déjà permis l'entrée des coordinations dans quelques services de réanimation. Un travail important de formation a déjà commencé vers l'ensemble des personnels de santé évoluant dans la chaîne du prélèvement.

De la salle

Le recensement des comas graves appartenant à de nombreuses disciplines médicales, l'ensemble de la communauté doit donc être impliquée.

Jean-Noël LE SANT

La mise en place de Cristal Action, accompagnée dans chaque établissement par un comité de pilotage composé de nombreux médecins, prévoit l'implication de l'ensemble de la communauté hospitalière.

Session donneur vivant

Bilan de l'activité 2009, travaux de l'Agence

François-Xavier LAMY, Agence de la biomédecine

La greffe à partir de donneurs vivants est très marginale en France, pour de multiples raisons. Elle concerne 7,5 % des greffes de rein et 1 % des greffes de foie. Pour ces deux organes, une diminution régulière de l'activité est observée.

La moyenne d'âge des receveurs de foie a considérablement diminué, en raison d'une évolution des indications vers la pédiatrie. Les principaux donneurs sont donc les parents. Dans 41 % des cas, des complications hépatiques sont observées ; 8 % d'entre elles sont graves. Enfin, plus la taille du prélèvement hépatique est importante, plus le risque de complication est élevé.

L'âge moyen des donneurs de rein augmente. Les complications surviennent dans 31 % des cas et seulement 3 % sont graves. La récupération de la fonction rénale après le prélèvement est meilleure chez les donneurs de moins de 50 ans.

Une enquête auprès des équipes de greffes rénales a mis en évidence des axes de progrès, notamment la nécessité d'une meilleure communication et d'une amélioration de la prise en charge logistique et financière des donneurs. La standardisation des critères de sélection est effective depuis la parution de recommandations nationales d'experts sur un guide récemment paru et disponible à l'Agence de la biomédecine.

Enfin, une étude est en cours sur la qualité de vie psychologique et socioprofessionnelle des donneurs vivants de rein après le don.

De la salle

Il est indispensable de prévoir des infirmières de coordination pour développer l'activité.
Comment s'effectuera la diffusion des recommandations nationales des experts ?

Dr THUONG

Les postes d'infirmières de coordination sont prévus dans le décret de 2007 et doivent être revendiqués.

Les recommandations seront largement diffusées et sont également disponibles auprès de l'Agence.

De la salle

Les temps d'attente ont-ils été comparés selon que les équipes développent l'activité donneur vivant ou pas ?

François-Xavier LAMY

Les temps d'attente sont plus courts pour les équipes ayant une faible activité donneur vivant.

De la salle

Il est important de pondérer la notion de pénurie par l'accès à la liste d'attente, certaines équipes n'y inscrivant pas systématiquement les patients.

De la salle

Pourquoi le comité donneur vivant est-il encore mal perçu par les équipes ?

Pr ODIEVRE

Il arrive effectivement que les comités soient mal perçus alors que les donneurs les plébiscitent. Le dialogue, souvent riche, permet d'améliorer cette situation.

Jean RIONDET

L'information fournie aux donneurs par les comités, notamment au sujet de la protection sociale ou des conditions d'emprunt, répond à un réel besoin. Les équipes en ont pris conscience et le reconnaissent aujourd'hui.

Le comité, un ailleurs temporel et spatial pour le donneur

M. AVANT, Psychologue, Comité donneur vivant, Paris

Si le comité peut être vécu ou présenté comme un examen de passage pour obtenir un accord, il est avant tout un lieu d'échange privilégié pour obtenir un complément d'information, éclaircir des points mal compris, s'assurer de la liberté de consentement et de la protection du donneur.

L'entretien se déroule dans un lieu n'appartenant pas au domaine médical. Composé de cinq membres, dont deux ne sont pas médecins, le comité constitue un lieu d'échange privilégié, un temps de pause et de réflexion en dehors du tourbillon dans lequel le donneur est engagé depuis plusieurs mois.

Le donneur, qui a répondu à l'attente d'un proche en souffrance, est le dépositaire d'une solution et fait l'objet de toutes les attentions. La pression est telle que la possibilité d'envisager un refus est occultée. Le comité aborde le consentement libre et éclairé comme un processus qui s'inscrit dans le temps. Par le dialogue, il aide le donneur à prendre du recul, à réfléchir sur les conséquences de son acte et sa capacité à l'assumer. Il permet également d'envisager rationnellement la balance bénéfice / risque avant la prise de décision.

Lorsque le donneur est un enfant (pour un don de CSH), le comité peut également s'intéresser aux effets collatéraux sur les autres membres de la fratrie. Il offre à l'enfant, reçu seul lorsque ses parents y consentent, une occasion d'exprimer librement ses angoisses. Il s'attache également à lui rappeler son absence de responsabilité en cas d'échec de la greffe.

Les quatre ans de fonctionnement des comités de donneurs vivants ont prouvé leur nécessité. Ailleurs par rapport au temps médical et social, ailleurs comme lieux d'écoute, ils permettent aux donneurs de déployer leurs questionnements conscients ou non dans leurs relations aux receveurs, ainsi que leurs inquiétudes au regard des gestes médicaux qu'ils vont subir, ou encore d'oser poser des questions nouvelles. Le comité permet une prise en charge globale du donneur, aux côtés des équipes de greffes, dans une approche complémentaire. Enfin, il apparaît important de se préoccuper de la protection du donneur dans « l'après-don ».

De la salle

Les comités donneurs vivants peuvent aborder le don en profondeur et y consacrer plus de temps que les équipes de transplantation.

De la salle

Certaines situations seraient moins tendues si le comité pouvait rencontrer le donneur plus tôt dans le processus.

Jean RIONDET

Le vécu d'un comité est une expérience humainement très riche. Il s'intéresse exclusivement au donneur dans son environnement personnel et psychologique et à sa relation avec sa famille. Une faille juridique est néanmoins apparue : lorsqu'à l'évidence, un parent ne doit pas être prélevé, aucun mécanisme ne permet d'enrayer le processus.

De la salle

Le don croisé n'a pas été évoqué.

Jean RIONDET

Il n'est pas nécessaire de réaliser une opération juridiquement lourde pour un événement très exceptionnel.

De la salle

Le don du vivant progressera aussi avec le don croisé et il est inacceptable de refuser de s'en préoccuper, comme de tous les cas pouvant sembler marginaux.

De la salle

L'Agence devrait réfléchir au rôle positif des spécialistes de l'organe, qu'elle a exclus des comités. Les deux refus prononcés par le comité en Ile-de-France se sont avérés justifiés.

Bilan des comités, cas cliniques

Docteur Hélène JULLIAN, Agence de la biomédecine

Alors que le don de cellules souches hématopoïétiques est soumis à autorisation depuis 1994, la loi du 6 août 2004 élargit cette obligation à l'ensemble des organes pouvant être prélevés sur des donneurs vivants, sauf dans le cas des donneurs de droit que sont le père et la mère. Les comités de donneurs vivants sont donc opérationnels depuis le 1^{er} juin 2005.

Force est de constater que, malgré un pic en 2006, cette activité ne s'est pas développée sur la période du 1^{er} juin 2005 au 30 octobre 2009. La plus forte concentration est observée en Ile-de-France, sauf dans le cas des cellules souches hématopoïétiques. Sur la période étudiée, seuls deux donneurs ont été auditionnés pour des poumons. Les refus, rares, représentent 2,7 % des cas et tendent à diminuer (un seul en 2009).

L'expérience des cas cliniques montre l'importance d'un examen approfondi de chaque dossier en amont, afin d'éviter des situations parfois douloureuses. Cette constatation s'est ainsi illustrée dans le cas d'un garçon mineur pour lequel il a été découvert très tardivement que la loi ne l'autorisait pas à donner des cellules souches hématopoïétiques à sa mère. En revanche, une procédure efficace permet une bonne réactivité lors du traitement de cas urgents : une décision a ainsi pu être rendue en vingt-quatre heures. Enfin, une bonne communication entre les comités et les équipes de greffes, même si elle s'avère parfois difficile, permet d'éviter des malentendus et de débloquer des situations délicates. Un refus peut ainsi être motivé par des raisons socio-économiques que n'avaient pas décelées les équipes médicales. Néanmoins, au fil du temps et des échanges, la compréhension du rôle des comités par les équipes de transplantation s'améliore.

De la salle

Il est regrettable de donner une image dégradante des équipes chirurgicales pour justifier l'existence des comités, dont la nécessité est avérée.

Dr JULLIAN

Les cas cliniques présentés sont particuliers et ne reflètent pas la grande majorité des cas, où les relations entre les comités et les équipes chirurgicales sont bonnes. Par ailleurs, il peut également arriver qu'un comité soit faillible dans sa relation avec une équipe.

Pr ODIEVRE

Un homme très connu, qui a donné un rein à sa sœur, s'est montré très satisfait de son passage devant le comité, alors qu'il y était très hostile à l'origine.

Par ailleurs, le retentissement de la maladie chronique d'un membre d'une fratrie sur les autres est un phénomène constant dont il est important de tenir compte au sein des comités.

De la salle

L'évaluation psychologique n'étant pas obligatoire, le dossier ne peut donc pas être considéré comme incomplet en son absence.

Pr ODIEVRE

En l'absence de spécialistes des organes au sein des comités, il arrive que l'avis d'un expert soit sollicité à la demande du comité.

De la salle

Une partie des tensions entre les équipes de greffes et les comités relèvent de la composition des dossiers. Une liste complète de ce qui doit être transmis au comité doit être établie.

Jean RIONDET

L'entretien avec un psychologue est désormais quasi systématique en Rhône-Alpes.

Critères de sélection des donneurs **Place de la coronarographie**

Quelle problématique ?

Docteur Richard DORENT, Agence de la biomédecine

Alors qu'en France, 90 % des donneurs en état de mort encéphalique sont prélevés d'un rein et 63 % du foie, seulement 24 % sont prélevés du cœur. La principale raison à ce faible taux réside dans l'âge des donneurs, dont le nombre augmente après l'âge de 55 ans.

Après le premier mois suivant la greffe, le taux de survie des receveurs en France est de 82 %. La plus grande part des cas de mortalité sont observés au cours de la période post-opératoire, durant le premier mois. Dans 40 % des cas, ils relèvent d'une défaillance précoce du greffon.

Diverses études menées en Allemagne et aux Etats-Unis permettent de supposer que des maladies coronaires sévères chez les donneurs impactent le taux de mortalité chez le receveur et augmente le risque de développement d'une maladie coronaire angiographique chez ces patients. En revanche, la maladie ne se développe pas plus sur les plaques d'athérome préexistantes.

La pénurie de cœurs pourrait être diminuée grâce à un élargissement des critères de sélection, notamment en augmentant le nombre de prélèvements chez des donneurs âgés. En permettant la détection des maladies coronaires, la coronarographie pourrait permettre de prélever un nombre plus important de cœurs, et donc d'atténuer la pénurie.

Quelle imagerie ?

Docteur Christophe CAUSSIN, Institut Marie Lannelongue, Paris

La détection de maladie coronarienne chez le donneur potentiel avant la transplantation permettrait, dans un certain nombre de cas, d'éviter des difficultés post-opératoires pouvant mettre en danger la vie du receveur.

La coronarographie est un examen invasif et son obtention est difficile dans de nombreux centres. Aussi, la question de lui substituer le scanner coronaire se pose-t-elle. En dix ans d'existence, cette technique a considérablement progressé. Alors que les premiers coroscanners permettaient l'exploration d'un centimètre par tour de spire, les derniers modèles permettent la visualisation de l'ensemble du massif cardiaque. Quant à la vitesse de rotation, elle a doublé.

Le niveau de preuve fourni par ces matériels est très élevé et la valeur prédictive négative atteint 95 %. En outre, contrairement à la coronarographie, le scanner coronarien permet d'observer la plaque d'athérome.

Néanmoins, l'utilisation de ces matériels pour la détection de maladie coronaire chez les donneurs pose des difficultés non négligeables. Le rythme cardiaque doit être suffisamment bas et il est souvent nécessaire d'injecter au patient des bêtabloquants et de la trinitrine. Par ailleurs, tous les centres ne sont pas équipés du logiciel très coûteux permettant cet examen. Enfin, la formation des opérateurs est longue.

Le coroscanner est un outil performant. Cependant, les conditions de prélèvement rendent difficile son utilisation pour la sélection des greffons cardiaques.

Enquête de faisabilité

Docteur Alain ATINAULT, Agence de la biomédecine

Un questionnaire, dont l'objectif était de mesurer la faisabilité de coronarographie chez les donneurs, a été envoyé à 157 sites disposant d'une autorisation valide. Seuls 40 % des centres déclarent pouvoir effectuer une coronarographie 24 heures sur 24 et sans avoir à déplacer le donneur dans un autre bâtiment.

De la salle

La coronarographie étant compliquée à faire, ne serait-il pas préférable de demander à l'équipe chirurgicale de se déplacer ?

Pr LEPRINCE

Il n'est pas possible d'apprécier la qualité des artères coronaires par un simple toucher.

Julien ROGIER

Quelle est la place de la coronarographie à l'étranger ?

Dr DORENT

Aux Etats-Unis, des recommandations ont été publiées en 2002, selon lesquelles la coronarographie devrait être systématique pour les hommes au-delà de 45 ans.

Pr LEPRINCE

En France, les donneurs de plus de 50 ans représentent 40% du total des donneurs. Arrêter les prélèvements de cœur chez ces donneurs augmenterait la pénurie et ferait donc courir un risque plus important aux patients.

De la salle

Quelles sont les équipes qui demandent une coronarographie ?

Anne-Marie SORIA

Je ne connais pas la proportion. La difficulté d'obtention de cet examen fait qu'il est rarement pratiqué.

Dr CAUSSIN

Il existe un manque de communication vers les équipes de coronarographie. Elles doivent être sensibilisées au risque de perte des greffons et accepter de se déplacer.

De la salle

Si la coronarographie est amenée à se généraliser, des critères préétablis sur les indications et le type des donneurs seraient utiles.

De la salle

Les équipes sont-elles prêtes à accepter des greffons avec des coronaires éventuellement pathologiques et donc émanant de donneurs de plus de 65 ans ?

Pr LEPRINCE

Ces cœurs sont plus fragiles. Il faudra néanmoins tendre vers cette solution.

Dr DORENT

Les mentalités évoluent dans le bon sens. Il faut favoriser un travail en commun des réanimateurs, des coronarographistes et des transplantateurs.

Enquête « abord des proches »

Docteur François MOUREY, Agence de la biomédecine

L'objectif principal de cette enquête, réalisée d'octobre 2008 à mars 2009 auprès des coordinations hospitalières, consistait à observer les conditions de réalisation des entretiens avec les proches des patients en état de mort encéphalique et à tester leur valeur prédictive quant à l'opposition au don. Une seconde partie, dont les résultats ne sont pas encore validés, concerne la composition et le niveau de formation des équipes de coordination.

Les données quantitatives

Sur les 1 512 donneurs recensés dans Cristal, 1 189 questionnaires ont été retournés, dont 1 072 exploitables. 952 cas ont fait l'objet d'au moins un entretien, dont 808 selon une procédure faisant appel à la coordination et 144 finalisés par le médecin seul.

Une fois sur deux, la coordination a été prévenue dès l'apparition des premiers signes cliniques de mort encéphalique. Dans 42 % des cas, le prélèvement multi organes avait été évoqué par le médecin avant l'appel à la coordination hospitalière, le prélèvement de tissus étant plutôt abordé par cette dernière. Dans 43 % des cas, au moins deux entretiens ont eu lieu. Enfin, la recherche d'opposition est réalisée une fois sur deux au cours de l'entretien d'annonce du décès.

Les facteurs prédictifs

Le risque de refus s'avère deux fois plus important lorsque la coordination hospitalière n'est pas contactée.

Par ailleurs, le moment le plus favorable à la réalisation du premier entretien est celui de l'apparition des premiers signes cliniques de mort encéphalique : le taux de refus est alors plus faible.

On note également que le taux de refus diminue à mesure qu'augmente le nombre d'entretiens réalisés.

En outre, la réalisation des entretiens avec plusieurs intervenants (médecin en charge du donneur et coordination) limite le risque de refus.

Enfin, le rôle du médecin en charge du donneur est déterminant lorsqu'il aborde la question du PMO avec les proches et fait appel à la coordination.

De la salle

La fréquence des entretiens en binômes est-elle supérieure au sein des équipes participant à Donor Action et pratiquant le recensement des comas graves ?

Dr MOUREY

Cette analyse n'a pas été réalisée.

Julien ROGIER

Cette étude fera-t-elle l'objet d'une publication susceptible de favoriser une amélioration des pratiques de l'entretien avec les proches ?

Dr MOUREY

Une fois la totalité des données analysées, d'autres études seront menées sur les points apparaissant déterminants. Une publication pourra ensuite être envisagée.

De la salle

Des témoignages de proches de patients confrontés à la question du don montrent qu'ils ont le sentiment d'avoir été manipulés pour donner un accord.

Julien ROGIER

Notre travail ne consiste pas à obliger les familles à accepter le don, mais à recueillir dignement leur décision, positive ou négative, dans le respect de leur liberté et tenant compte de la position du défunt.

Pr LEPRINCE

L'interprétation des résultats d'une telle enquête doit être maniée avec prudence, notamment dans les relations de cause à effet, très compliquées à évaluer.

Quels sont nos besoins en tissus ?

Docteur Isabelle MARTINACHE, Agence de la biomédecine

Les besoins en tissus sont très mal connus en France, pour des raisons historiques et parce que les pratiques chirurgicales et les organisations locales sont très diverses. L'enquête, menée auprès des coordinations entre le 28 septembre et le 30 octobre 2009, a pour objectif final la fédération de toutes les initiatives éparses, afin d'obtenir une organisation cohérente et harmonieuse dans les années à venir, du prélèvement à la greffe.

182 coordinations hospitalières ont contribué à cette enquête visant à recenser leurs besoins et les moyens dont elles disposaient en termes d'infrastructures et de ressources humaines et matérielles. Etaient également examinés les procédés mis en œuvre, la gestion des stocks et les pénuries identifiées dans les banques de tissus.

Seul l'état des lieux des tissus est aujourd'hui disponible, avec des chiffres qui restent à fiabiliser. 94 % des sites interrogés pratiquent le prélèvement de cornées, 43 % le prélèvement des valves, 37 % celui des vaisseaux et 24 % celui de la peau et des os. 16 % des sites seulement prélèvent l'ensemble de ces tissus et 50 % ne sont concernés que par le prélèvement de cornées.

La disponibilité des locaux ne constitue pas un frein au prélèvement et 85 % des sites disposent d'une salle de prélèvement à la morgue.

Les cornées sont prélevées soit par des ophtalmologistes seniors, soit par des internes. Leurs critères de sélection semblent de plus en plus contraignants et différents selon les banques de tissus. Pour le prélèvement de valves, un chirurgien est toujours présent et les banques dédient des techniciens et des médecins à cette opération. Enfin, le prélèvement des os nécessite la présence d'un orthopédiste et il est plus difficile à organiser.

Globalement, les relations entre les coordinations et les banques de tissus sont bonnes et peuvent encore être améliorées par la multiplication des échanges. Des règles de bonnes pratiques tenant compte de la directive européenne tissus-cellules seront bientôt diffusées.

Comment améliorer le prélèvement de tissus ? **Expérience des coordinations**

James MEDRANO, Centre hospitalier de Mont-de-Marsan

Pendant six mois, le projet de mise en place de l'activité de prélèvement de cornées a été expliqué à l'ensemble des personnels médicaux et paramédicaux concernés. L'activité a été lancée parallèlement à la restructuration de la zone mortuaire.

Les décès sont signalés par fax en zone mortuaire dans les 15 à 30 minutes qui suivent. L'agent de coordination consulte le dossier médical informatisé avant de se rendre au service de soins. Il y rencontre le médecin et examine les cornées. Il accueille ensuite la famille en zone mortuaire et peut évoquer le don de tissus avant qu'elle contacte les pompes funèbres.

Le dossier est ensuite renseigné dans Cristal, les greffons prélevés et conditionnés. Un fax est transmis à la banque de tissus et à l'Agence de la biomédecine.

Le centre a prévu de pratiquer prochainement le prélèvement de sang placentaire et de peau.

Pr LEPRINCE

Les pertes en tissus sont-elles importantes ?

Dr MARTINACHE

Les conditions de prélèvement des tissus sont très différentes de celles des organes. Le taux de qualification des tissus, établi par la banque, pourrait être assimilé à une perte. Il est de 50 % pour les cornées, de 75 % pour les valves, de 33 % pour la peau et légèrement inférieur pour les os.

De la salle

Un tissu est perdu lorsqu'un donneur qui pourrait être prélevé ne l'est pas.

Session 2 : Registre France Greffe de Moelle – Réseau Français de Sang Placentaire

*Modérateurs : Pr. Gérard MICHEL (CHU La Timone, Marseille)
Dr. Federico GARNIER (Agence de la biomédecine)
Dr. Isabelle JOLLET (EFS Poitiers)
Dr. Evelyne MARRY (Agence de la biomédecine)
Dr. Marie-Jeanne RICHARD (EFS Grenoble)*

Historique et perspectives de la greffe de sang placentaire

Docteur Sabine FURST, Institut Paoli Calmette, Marseille

Le sang néonatal dans les vaisseaux du placenta et du cordon ombilical est pour la première fois utilisé en pratique clinique dans les années 30. Dans les années 60, les applications à visée de transfusions sont majoritaires. En 1972, la greffe de sang placentaire auprès des malades est envisagée pour la première fois. Il a été constaté l'absence de réactions secondaires après la transfusion et de réaction du greffon contre l'hôte. La transfusion de sang placentaire a donc été sérieusement envisagée pour les visées de greffe de moelle osseuse.

Les cellules de sang placentaire sont riches en cellules souches hématopoïétiques et progéniteurs. Il est possible de les congeler et les stocker sans perte des capacités. Ces cellules présentent une forte capacité de prolifération et d'expansion et sont capables de se renouveler et de régénérer la moelle osseuse à long terme.

Le prélèvement du sang du cordon ombilical et du placenta est extrêmement simple, et ne présente aucun risque tant pour la mère que pour l'enfant. Le sang placentaire est une ressource illimitée et présente très peu de risques de transmission d'infections. Enfin, il est accessible et disponible rapidement. Néanmoins, le volume est limité et le risque de transmission de pathologies non détectées n'est pas nul.

En 1993 se développent les premières banques de sang placentaire. Trois ans plus tard sont publiés les premiers rapports de greffes de sang placentaire chez l'adulte. La création de Netcord remonte à 1998. En outre, en 2004, des analyses comparatives des greffes de sang placentaire et de moelle osseuse sont réalisées. Deux facteurs associés au risque de greffons sont identifiés : le nombre des cellules nucléées totales (CNT) du greffon et le nombre des différences HLA. Chez l'adulte, la prise de greffe est faisable même si la non prise du greffon et la mortalité liée à la greffe constituent un obstacle majeur. Afin d'améliorer les résultats, il convient d'augmenter le nombre de cellules hématopoïétiques ou d'associer deux sangs placentaires. Cette association n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité. Un effet antileucémique plus puissant que celui d'un seul cordon semble également relevé, même si des études devraient être réalisées pour étayer ce constat.

Actuellement, la stratégie est de développer l'injection intramédullaire du sang placentaire, l'association de deux sangs placentaires, la co-injection de cellules souches haplo-identiques,

la co-injection de cellules souches mésenchymateuses. A l'avenir, le sang du cordon pourrait être utilisé en immunothérapie pré- et post-allogreffe en créant des populations spécifiques du sang placentaire pour diminuer les risques infectieux. En outre, une future stratégie est de réduire la toxicité liée traitement et d'augmenter l'effet anti-tumoral. Enfin, la constitution et le développement de banques permettra de réduire le temps nécessaire à la fourniture du sang placentaire approprié au demandeur.

Gérard MICHEL

Merci Sabine. Un greffon pour chaque patient : tel est le rêve du greffeur. A l'heure actuelle, cet objectif semble atteint pour les enfants. Où en est cette quête pour les adultes ?

Dr FURST

Nous nous approchons fortement de l'atteinte de l'objectif pour les adultes en travaillant sur les différentes possibilités médicales telles que l'utilisation de deux sangs placentaires.

De la salle

A l'avenir, il est possible que nous sélectionnions les sangs placentaires en fonction de l'origine géographique du patient pour améliorer l'acceptation du greffon.

De la salle

Comment prenez-vous en charge un receveur ? L'inscrivez-vous immédiatement sans réalisation préalable d'une recherche de compatibilité intra-familiale ? En effet, nous perdons beaucoup de temps à rechercher les membres de la famille dans cette procédure. Par ailleurs, êtes-vous confrontée au problème de rechute lors de l'utilisation de deux sangs placentaires ?

Dr FURST

Nous réalisons d'abord l'enquête familiale avant de procéder à l'inscription du patient. Pour répondre à la deuxième question, nous rencontrons également des problèmes de rechute moléculaire. C'est pourquoi l'utilisation du sang placentaire doit être envisagée plus tôt dans la vie du patient.

De la salle

Un article a récemment été publié. Il montre qu'une greffe réalisée avec du sang du cordon a d'autant plus de chances de réussir que les différences de typage, lorsqu'elles existent entre l'unité de sang placentaire et la patient, correspondent en fait aux caractéristiques HLA de la mère non héritée par l'enfant dont on a prélevé le sang placentaire.

De la salle

La question du simple ou double cordon est fondamentale. Elle mérite des précisions complémentaires.

Pr MICHEL

Actuellement, le nombre de doubles greffes placentaires augmente considérablement, y compris auprès des patients pour lesquels une seule greffe pourrait suffire. Nous savons désormais que les doubles greffons sont mieux acceptés par le receveur.

De la salle

Sommes-nous capables de dresser un état des lieux des indications des doubles greffes placentaires établies selon les critères du choix du greffeur et de la nécessité de transfuser deux sangs ?

De la salle

La totalité des greffes utilisant deux sangs placentaires est pratiquée afin de remédier à l'insuffisance en cellules souches d'un seul sang placentaire.

De la salle

Pourquoi le nombre maternités procédant au prélèvement du sang placentaire est-il si réduit en France, alors que vous expliquez que celui-ci est techniquement simple à réaliser ?

De la salle

Nous développons actuellement les banques de sang placentaire, et avons également pour objectif de développer le réseau des maternités. Cependant, la mais l'activité des banques reste onéreuse et déficitaire, surtout durant les dix premières années d'exercice.

Résultats cliniques

Docteur Vanderson ROCHA, Eurocord

En 1997, il a été démontré que le nombre de cellules souches et les caractéristiques HLA constituaient les principaux critères de réussite de la greffe de sang placentaire. Le registre Eurocord repose sur des centres de greffes qui se fournissent en greffons auprès de banques de sang placentaire. Les données échangées, telles que la réussite de la greffe, sont recueillies et vérifiées par Eurocord. 6 350 cas de greffe de sang placentaire ont jusqu'ici été recueillis par Eurocord.

Les unités de sang placentaire greffées en Europe proviennent majoritairement des banques françaises et européennes. Dans le monde, la majorité des greffes de sang placentaire est réalisée au Japon, aux Etats-Unis et en Europe. En outre, depuis 2006, le nombre d'adultes greffés est supérieur à celui des enfants bénéficiant d'une greffe de sang placentaire. Les greffes sont essentiellement réalisées pour traiter les leucémies aiguës et les maladies d'immunodéficience.

1 332 greffes de sangs placentaires ont été réalisées en France, ce qui place cette dernière au premier rang européen en terme de nombre de greffes. En outre, le nombre de doubles greffes de sang placentaire est supérieur à celui des simples greffes placentaires.

Il concerne toujours plus les adultes que les enfants. Par ailleurs, lors de doubles greffes, les greffons utilisés en France sont essentiellement issus des Etats-Unis. Il convient donc de développer une politique de développement des banques de sang placentaire afin d'être un peu plus autonome en terme de greffons.

Plus nous augmentons le nombre de disparités HLA, plus le risque de mortalité est élevé. A l'inverse, plus le nombre de cellules souches greffées augmente, plus le risque de mortalité diminue. Le type de greffon doit être adapté au receveur, afin de diminuer les risques de rechute et de mortalité.

En synthèse, les centres greffeurs français et les banques de sang placentaire françaises sont parmi les plus actifs d'Europe. L'expertise des banques françaises y est reconnue. En outre, force est de constater que les résultats cliniques des greffes de sang placentaire sont en forte amélioration depuis quatre ans. Enfin, la dose cellulaire reste toujours le principal facteur corrélé aux résultats cliniques, ainsi que la compatibilité HLA.

De la salle

Le nombre de greffes réalisées en France pour les patients souffrant de drépanocytose semble faible. Cette tendance est-elle amenée à perdurer ?

Gérard MICHEL

Je partage votre analyse. Néanmoins, et hors cas particuliers, le nombre de greffes pour les patients souffrant de drépanocytose augmente régulièrement ces dernières années, surtout dans le contexte intra-familial qui reste la meilleure indication, à ce jour.

Echanges internationaux de greffons de sang placentaire

Docteur Evelyne MARRY, Agence de la biomédecine

Aucun pays est, et ne peut être, autosuffisant en terme de greffons de cellules souches hématopoïétiques, y compris de greffons de sang placentaire. La solidarité internationale est donc indispensable, afin que puissent être mis à la disposition des patients, des greffons de sang placentaire correspondant aux critères requis. Un haut niveau de qualité est donc nécessaire. Les banques de sang placentaire, et les Registres qui les fédèrent pour la plupart, doivent s'engager activement dans des processus d'accréditation, garants de la qualité requise. Ainsi la WMDA, association mondiale des Registres, édicte des bonnes pratiques et des recommandations internationales afférentes aux échanges de greffons. En outre, les réseaux de communication inter-Registres doivent être performants afin d'identifier le meilleur greffon là où il se trouve. La réglementation de chaque pays doit être connue et respectée. Elle permet de réguler les échanges, en assurant la sécurité sanitaire requise. Enfin, il convient de

ne pas négliger la logistique et les modalités de transport des greffons, dernière chaîne qualité avant la greffe du patient.

A l'échelle mondiale, entre 1999 et 2008, plus de 78 000 greffons non apparentés de CSH, dont 12 000 greffons de sang placentaire, ont été prélevés et ont ainsi pu bénéficier aux patients du monde entier. Force est de constater que les échanges de greffons augmentent régulièrement. Les banques de sang placentaire sont essentiellement localisées en Europe, aux Etats-Unis et en Asie. A ce jour, 8 156 unités de sang placentaire cryo-conservées en France sont stockées dans cinq banques de sang placentaire. L'objectif est d'atteindre rapidement le chiffre de 30 000 unités. D'ores et déjà, si l'on se base sur le ratio : nombre d'unités de sang placentaire cédées sur le nombre total d'unités stockées, la France est le pays qui cède le plus de greffons. 1 479 unités de sang placentaire non apparentées ont été greffées en France à des patients nationaux de 1994 à 2008, dont 38% étaient d'origine nationale et 62 % d'origine internationale.

De la salle

Le concept d'autosuffisance est effectivement un non-sens. En revanche, il importe que la France s'inscrive durablement dans le groupe des banques de sang placentaire actives, compte tenu de l'importance de la diversité génétique française.

Dr MARRY

Nous insistons effectivement sur l'importance de la coopération internationale, tant en terme de participation active aux réseaux constitués que de solidarité.

De la salle

La qualité des greffons de certaines banques nous inquiètent. Il conviendrait par conséquent de réfléchir sur une liste de banques accréditées.

Dr MARRY

Nous incitons fortement les banques à suivre une démarche d'accréditation, car il est clair qu'à moyen voire même court terme désormais, c'est un critère sur lequel s'appuieront de plus en plus de médecins greffeurs pour choisir une unité de sang placentaire.

Expérience de mutualisation des greffons

Amar BAOUZ, Agence de la biomédecine

EMDIS (*European Marrow Donor Information System*) est un réseau international qui permet des échanges entre différents Registres. Les données échangées permettent de réaliser des recherches pertinentes dans des délais rapides. Actuellement, l'algorithme de recherche des USP et le temps de réponse peut varier d'un Registre à un autre. De plus, le nombre d'USP présentées dans un rapport de recherche se limite au nombre demandé et les caractéristiques de chaque USP ne sont pas toutes immédiatement disponibles.

Afin de pallier à cela et d'optimiser les recherches, il est actuellement développé un projet de mutualisation des greffons de sang placentaire: chaque Registre disposera ainsi d'une copie correspondant aux caractéristiques de toutes les USP de tous les autres Registres distants. La France, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas et les Etats-Unis participent à ce projet. Chacun de ces pays n'aura donc plus besoin de contacter un autre pays lorsqu'il voudra obtenir les caractéristiques des USP. Toutefois, cette mutualisation de données pose des défis : ainsi, il faut adapter EMDIS pour pouvoir échanger des fichiers de données de taille aussi importante et maintenir des bases de données synchronisées. De plus, il faut parvenir à mêler les deux approches, l'ancienne et la nouvelle. Par ailleurs, l'expérimentation repose sur un fonctionnement en trois étapes : l'envoi de l'ensemble des USP, la bonne réception des USP et l'envoi régulier des USP mises à jour.

Les bénéfices attendus de ce projet sont : la disponibilité en temps réel des caractéristiques des USP et l'absence de limite dans le nombre d'USP disponibles. De plus, les critères de présentation et de sélection sont ceux définis par le Registre du patient en collaboration avec les médecins greffeurs. Enfin, le projet permet de mettre en place un même algorithme de recherche pour toutes les USP. La mise en service de la mutualisation des USP est prévue au cours du second semestre 2010. Dans un plus lointain avenir, on pourra peut-être envisager la mutualisation des caractéristiques des donneurs de CSH?

De la salle

Que se passe-t-il si deux services greffeurs demandent la même USP simultanément ?

Dr GARNIER

La mise à disposition de l'USP repose sur le principe du « premier arrivé, premier servi ». Néanmoins, lorsque la situation l'exige, un dialogue peut être établi entre les deux services médicaux afin d'identifier le patient qui a le plus besoin de l'USP. Le premier service peut alors se désister au bénéfice du second.

Algorithmes en génétique des populations et Registres de donneurs de cellules souches hématopoïétiques : de l'utilisation des données à la recherche de donneurs assistée par ordinateur

Pierre-Antoine GOURRAUD, Department of Neurology, University of California, San Francisco

La diversité des phénotypes HLA résulte de la combinaison de deux haplotypes HLA. Les algorithmes de maximum de vraisemblance développés dans le cadre des Registres permettent de réaliser une estimation de fréquences d'haplotypes HLA dans une population. En outre, la combinatoire des haplotypes « réels estimés » permet d'évaluer avec une précision plutôt satisfaisante le nombre et la fréquence des phénotypes HLA : celui-ci serait ainsi au moins de l'ordre d'une dizaine de millions dans la population française. Grâce aux fréquences

d'haplotypes, nous pouvons constituer un registre virtuel de taille infinie (Easymatch) répertoriant les phénotypes de donneur potentiels qui auraient hérité d'une des combinaisons possible de 2 haplotypes HLA. Nous disposons ainsi d'un registre de donneurs potentiels de taille virtuellement infinie pouvant de surcroît représenter plusieurs types de populations. Ce registre virtuel peut être analysé à différents niveaux de typage HLA et pourrait être interrogé en temps réel.

Plusieurs utilisations découlent de cette approche du polymorphisme HLA : il est possible de quantifier la « rareté HLA » des patients, en particulier pour analyser le rôle du HLA chez les patients non greffés, de quantifier l'apport en terme de diversité HLA des nouveaux donneurs, d'assister la recherche de donneurs pour un patient, en anticipant le résultat de typages HLA complémentaires et enfin, il est possible de questionner le rôle du HLA dans l'appariement entre donneurs et receveurs.

Pour les patients non greffés, on constate qu'il aurait fallu en moyenne de sept à vingt fois plus de donneurs inscrits pour trouver un donneur compatible que pour les patients greffés. En outre, un nouveau donneur au phénotype unique peut apporter une combinaison d'haplotypes déjà présents chez d'autres donneurs ou présenter au moins un nouvel haplotype. En synthèse, l'analyse des données réelles existantes et son utilisation comme paramètres de modèles présente plusieurs applications si les calculs sont rendus accessibles par des outils qu'il convient de mettre en œuvre à l'intérieur des interfaces existantes.

Import – Export des greffons : cas particuliers et expériences du Registre FGM

Docteur Federico GARNIER, Agence de la biomédecine

Les critères réglementaires d'importation et d'exportation des greffons de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont notamment fixés par l'AFSSAPS et par les règlements nationaux et internationaux. Durant les neuf dernières années, la part de l'utilisation des CSP et des USP dans les greffes augmente fortement, alors que la part de l'utilisation de la moelle osseuse reste stable. En outre, 80 % des CSP et USP importés en France sont issus d'Europe, notamment de l'Allemagne et du Royaume-Uni. De même, la majorité des greffons français est exportée en Europe.

75 % de l'activité du Registre FGM est tournée vers l'international. L'absence de résultat ou un résultat anormal pour l'un des marqueurs infectieux réglementaires peut entraîner l'impossibilité d'envoi ou de réception d'un greffon.

Formation des responsables du transport de CSH

Morgan AUFFRET, Agence de la biomédecine

L'harmonisation des procédures de transport de CSH repose sur la formation des responsables. Le transport des greffons non apparentés s'organise différemment pour les cellules souches de la moelle osseuse et du sang périphérique (transport accompagné par une personne dédiée), pour les cellules souches du sang placentaire (transport non accompagné, en dry-shipper) et pour les cellules mononuclées sanguines (transport accompagné dans le cadre international, non accompagné en France).

Préalablement au transport des CSH de la moelle osseuse et du sang périphérique, le patient est conditionné depuis plusieurs jours, en attente du greffon. Un fois prélevé, le greffon d'un donneur non apparenté se doit d'être acheminé auprès du patient compatible. Réalisent actuellement des transports de CSH : les personnels hospitaliers des centres greffeurs missionnés à cette intention, des personnels proposés par des Registres ou des centres donneurs internationaux à la demande de centres greffeurs nationaux, ou des personnels de sociétés de transport ayant développé cette activité. Ceux-ci reçoivent une formation obligatoire avant toute prise en charge d'un greffon de CSH. Cette formation est assurée par le Registre FGM.

Les transporteurs doivent maîtriser la langue anglaise, disposer d'un téléphone portable utilisable à l'international, avoir le sens des responsabilités, respecter les conditions de transport préétablies et être conscients de leur rôle de dernier maillon dans la chaîne de qualité. Ils arrivent la veille du prélèvement, respectent les horaires de mise à disposition du greffon, vérifient l'identité du greffon et la présence des tubes sanguins et font apposer les étiquettes réglementaires assurant la traçabilité du greffon. Enfin, ils veillent à ne pas faire passer le greffon aux rayons X et ne doivent jamais s'en séparer.

Conformément aux standards qualité édictées par la WDMA, la formation assurée par le Registre FGM dispense toutes les notions requises pour que les personnes aient conscience de l'importance de leur rôle dans la chaîne qui va du donneur au receveur. Elle expose les spécificités du transport de greffons et les contrôles qualité à effectuer. Elle repose notamment sur des mises en situation et sur un QCM de vérification des connaissances en fin de formation. Cette formation repose sur un diaporama qui sera prochainement mis à disposition de tous les centres greffeurs, sous forme d'un CD-ROM..

En synthèse, la professionnalisation de ce type de transport sera indispensable afin de garantir le niveau de qualité adéquat.

De la salle

Quelles sont les normes de température pour transporter les greffons ? Force est de constater qu'il est difficile d'assurer une température constante tout particulièrement dans les transports de longue durée.

Dr MARRY

Les normes actuelles de température pour les greffons de CSP s'appuient sur les bonnes pratiques de 1998, qui devraient, par ailleurs, être révisées prochainement. La température doit pouvoir être enregistrée tout au long du transport grâce à un sonde placée dans le container et être analysée sous forme de courbe à l'arrivée. Les transporteurs développent actuellement des containers répondant aux contraintes de portabilité et de maintien des températures. Nous ne manquerons pas d'expérimenter ceux-ci lorsqu'ils seront disponibles.

Coopération internationale : bilan d'activité 2008 de la WMDA

Docteur Grazia NICOLOSO, Registre Suisse, Bern

La WMDA (World Marrow Donor Association) a été créée aux débuts des années 90 afin de favoriser les échanges internationaux de greffons et de développer des standards de qualité. Le nombre de Registres adhérant à la WMDA s'élève à 71 dans le monde, dont 47 en Europe, 11 en Asie, 9 aux Etats-Unis, 2 en Afrique et 2 en Australie. De plus, des Registres ont récemment vu le jour au Ghana et au Brésil. 80 % des donneurs recrutés en 2008 l'ont été par les six Registres les plus importants en terme de taille (essentiellement les Registres américain, brésilien, allemand et chinois). Par ailleurs, le vieillissement de la population des donneurs semble inéluctable : dans quinze ans, 29 % des donneurs auront plus de 55 ans. Il convient donc de mettre en œuvre les mesures nécessaires au renouvellement de la base des donneurs. Le plus grand nombre de donneurs âgés de plus de 46 ans se trouve essentiellement en Belgique, Suède, Australie, Canada et Etats-Unis.

Le nombre total de dons de CSH s'élève à 10 481 en 2008. De plus, 34 000 nouvelles recherches ont été entreprises en faveur de patients dans le monde. Par conséquent, seul un tiers des demandes de greffe est satisfait. Par ailleurs, le nombre de donneurs de moelle osseuse est stable entre 1997 et 2008. En outre, la part nationale des prélèvements diminue régulièrement ; *a contrario*, la part internationale croît de manière continue.

Les banques de sang placentaire sont majoritairement situées en Europe, mais aussi aux Etats-Unis au Japon. En tout état de cause, le nombre d'USP disponibles augmente fortement depuis plusieurs années, pour s'établir à 450 000 en 2008.

Impact du conditionnement et du transport en terme de biovigilance

Docteur Jacques-Olivier GALDBARD, AFSSAPS

La biovigilance est une activité définie réglementairement consistant à surveiller les incidents, les risques d'incidents et les effets indésirables auxquels s'exposent les produits humains. Elle définit des procédures précises. Les produits relevant de la biovigilance sont les organes, les tissus et dérivés, les cellules et préparation de thérapie cellulaire et les produits thérapeutiques annexes. Certains produits tels que les gamètes ou le lait maternel sont exclus de la liste des produits concernés par la biovigilance. La vigilance est large et transversale ; elle implique une veille sanitaire sur l'ensemble de la chaîne, dans la mesure où les incidents peuvent survenir à toutes les étapes du procédé. Il convient de signaler systématiquement des incidents tels que la libération de greffons non-conformes. Les incidents entraînant une perte de chance pour le receveur doivent également être signalés.

En appliquant les procédures aux conditionnements, des problèmes matériels tels que des fuites et des erreurs humaines peuvent donner lieu à des incidents. L'application des procédures aux transports permet de réagir face aux incidents tels que l'inadaptation de la température de transport ou la durée excessivement longue du transport. Ainsi, le but des déclarations est d'alerter les équipes concernées, de regrouper les déclarations afin de les recouper, d'évaluer les actions correctives et enfin de recommander des améliorations de pratiques.

Le nombre de déclarations est stable et modeste entre 2004 et 2008. A l'avenir, la biovigilance devra homogénéiser ses pratiques afin de progresser. Elle doit mieux connaître les problèmes afin de pouvoir y remédier. De plus, l'accréditation des établissements nécessitera de facto une forte adhésion des équipes à la culture de déclaration.

Contraintes et spécificités du transport de greffons de CSH : sang placentaire

Thierry TUFÉU, Société May Courier

Nous transportons des échantillons de sang depuis dix ans, essentiellement au moyen de dry-shippers. Le transport d'échantillons de sang implique des contraintes réglementaires émises par l'AFSSAPS et des autorisations recueillies auprès des douanes et des transports aériens (réglementation IATA n°152). En outre, à titre de rappel, il n'est pas possible de passer les dry-shippers aux rayons X.

Une telle exonération a été obtenue dans le cadre du travail régulier avec la compagnie Air France. Par ailleurs, le dry-shipper doit être stocké verticalement durant le transport ; en effet, si le dry-shipper est penché plusieurs heures, l'azote liquide sort du dry-shipper, ce qui entraîne une élévation de la température. Les dry-shippers sont étiquetés afin de les

singulariser. De plus, ils sont équipés d'indicateurs d'inclinaison, de choc et de renversement. Ces indicateurs, s'ils ont été activés, permettent à la compagnie de transport de justifier d'une mauvaise manutention auprès de l'assureur. Enfin, les délais de transport demeurent toujours inférieurs à 48 heures. Pour garantir ces délais, des choix sont opérés ; à titre d'exemple, les aéroports connus pour leur mauvaise gestion du fret ne sont pas retenus.

Contraintes et spécificités du transport de greffons de CSH : donneurs

F. MAZAHERI, Hospices Civils de Lyon

Je souhaite vous présenter l'organisation du transport de souches hématopoïétiques à Lyon. Depuis 2001, le transport est assuré par les étudiants issus des quatre facultés de Lyon. Le laboratoire HLA de l'EFS informe la coordination du lieu et de la date prévue du don de moelle. Dès lors, un étudiant disponible est recherché. Contact est ensuite pris avec l'agence de voyage ; enfin, un ordre de mission est établi. Les données du voyage sont transmises à l'EFS et le Registre FGM envoie les documents de transport. Les avantages de cette procédure sont liés à la disponibilité des étudiants: en effet, de nombreux étudiants sont inscrits sur la liste. De plus, les voyages sont effectués à coût réduit et à un niveau de qualité adéquat. La stratégie est d'acheter systématiquement les titres de transport les moins chers.

Le nombre de transports de CSH aux Hospices Civils de Lyon a fortement augmenté depuis quelques années. Le prix moyen d'un transport, toutes charges comprises, est inférieur à 1 000 euros. Le coût est donc à comparer avec celui d'un prestataire extérieur.

De la salle

Une assurance spécifique a-t-elle été souscrite pour les externes individuels ?

Dr DE PESQUIDOUX

L'assurance a toujours existé. De surcroît, depuis l'accident de Besançon, les couvertures de l'assurance ont été renforcées.

Dr RICHARD

Le professionnalisme des externes est parfois sujet à caution. Ainsi, j'ai parfois eu la surprise de constater que la glacière dédiée au transport de cellules souches hématopoïétiques ne contenait pas toujours que le greffon...

De la salle

Néanmoins, les étudiants en médecine sont conscients des enjeux du transport de tels produits. Il faut avant tout renforcer les procédures écrites et les diffuser largement auprès des étudiants.

Dr MARRY

En conclusion de la session, je souhaite souligner l'importance de la formation dispensée aux transporteurs, quels qu'ils soient. En 2010, nous devons former des formateurs, proposer des formations sur site et formaliser des procédures écrites et des recommandations. Nous devons évoluer vers une réelle professionnalisation de ce type de transport.

Session 3: Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN)

*Modérateurs : Professeur KESSLER, CHU Nancy
Professeur LANDAIS, Hôpital Necker ;
Docteur COEVOET, CH Saint Quentin
Professeur DAURES, CHU Nîmes ;
Professeur LAVILLE, Hospices Civils de Lyon*

Epidémiologie des besoins de santé de la population en matière d'insuffisance rénale terminale

Professeur Paul LANDAIS, Hôpital Necker, Paris

REIN décrit à la fois la demande et l'offre de soins, et cherche à limiter le décalage entre les deux en s'assurant de l'adéquation, de la qualité et de l'accessibilité des soins, dans une philosophie d'aide à la décision sanitaire. Depuis 13 ans, ce réseau rassemble professionnels, DHOS, InVS, Assurance maladie, sociétés savantes, Université (Paris Descartes), infirmiers, associations de patients et Agence de la Biomédecine –cette dernière constituant son support institutionnel. Il repose sur un Conseil scientifique et un Conseil de pilotage, propose des contrats de collaboration et des unités régionales d'appui méthodologique.

Les informations recueillies par le réseau REIN sont considérables, et permettent de cerner ce que représente le risque rénal. 8 700 nouveaux cas surviennent chaque année, soit 138 pmp. Or il apparaît que le risque rénal n'est pas identique pour tous et varie en fonction de facteurs de risque, de leur dose et de leur durée d'exposition.

Au-delà de la seule IRT (insuffisance rénale terminale), il convient de rappeler qu'une personne sur dix présente une MRC (maladie rénale chronique), susceptible de dégénérer en IRT. Il est d'autant plus important de les surveiller que les IRT représentent 0,075 % des affections mais 2 % des dépenses de santé, et qu'une détection précoce réduirait ce fardeau.

Si la prévalence de l'IRT est en moyenne de 138 pmp, sa distribution est hétérogène entre les régions et au sein même des régions. Ainsi, elle est très forte en Ile-de-France, et plus particulièrement en Seine-Saint-Denis. L'incidence diminue globalement depuis 2004 mais augmente chez les patients les plus âgés. L'âge médian de début de l'IRT est de 70,4 ans. Il augmente au fil des années, et est plus élevé pour les femmes. L'origine de l'IRT est à 26 % une néphropathie vasculaire, à 22,2 % un diabète et à 11,3 % une néphropathie glomérulaires. Le traitement mis en place pour la traiter est à 86 % l'hémodialyse et à 11 % une dialyse péritonéale. La comorbidité augmente avec l'âge, et suppose un accroissement des moyens à mettre en œuvre. La survie des patients à 48 mois s'établit à 56 %, mais diminue avec l'albuminémie en début de traitement.

35 000 patients sont actuellement pris en charge en dialyse, soit 548 pmp, mais cette répartition est elle aussi hétérogène. L'offre de soin devra se consolider dans ce domaine, car

ce traitement s'avère lourd et ce sont les patients les plus âgés qui viennent enrichir la prévalence. La transplantation rénale affiche une prévalence de 458 pmp, mais l'inscription en liste d'attente de greffe favorise souvent les plus jeunes.

REIN produit une analyse opérationnelle grâce à des systèmes d'information géographique (SIG). Les utilisateurs entrant les données peuvent y accéder à une base de données claire, ainsi que divers cartes, histogrammes et tableaux. Les chronogrammes sont par exemple précieux pour estimer les temps de trajet entre un CHU et les personnes qu'il traite, et aider à la décision de créer des UDM (Unités de dialyse médicalisées).

Pr KESSLER

Comment remédier à l'hétérogénéité inquiétante qui ressort de la base de données, et qui tient sans doute en partie au système déclaratif ?

Pr LANDAIS

L'exhaustivité du SIG s'est considérablement améliorée. Des registres régionaux ont été instaurés et permettent de retracer fidèlement l'incidence de l'IRT, même si ses causes restent mal connues. La récente structuration des réseaux régionaux aidera à établir un lien entre MRC et IRT.

De la salle

Il est regrettable que l'ARH, en charge de l'analyse de l'offre, n'ait pas accès à cet outil alors qu'elle a interrompu les registres manuels.

Pr LANDAIS

Des réunions sont prévues sur le sujet afin d'établir une charte. La communication entre REIN et ARH est de qualité en région, mais a pris du retard en Ile-de-France. Toutefois l'adéquation entre demande et offre de soins ne doit pas être confisquée par les décideurs. Les néphrologues doivent prendre part au débat, dans un esprit d'échange et de mutualisation des moyens.

Déterminants des variations d'incidence

Docteur Cécile COUCHOUD, Agence de la biomédecine

L'incidence pour l'IRT chronique traitée connaît d'importantes variations géographiques, passant de 80 à 240 pmp. L'IRT se situe en réalité à la fin d'une longue chaîne, et reflète donc une situation globale (facteurs de risques d'initialisation ou de développement, accès au soins, pratiques cliniques, forces de morbidité des maladies à l'origine de l'IRT). Par ailleurs, il convient de prendre en compte l'effet de certaines comorbidités, qui créent un risque de mortalité compétitif à celui de l'IRT.

Après une étude sur 71 départements suivis par le réseau REIN, il apparaît que les variables associées à une incidence basse sont entre autres : un grand nombre de communes de moins de 2 000 habitants et un taux de mortalité cardiovasculaire élevé. A l'inverse, les variables associées à une incidence élevée sont : une part importante de RMI, CMU et chômeurs, un pourcentage élevé de diabètes traités et un débit de filtration glomérulaire médian élevé au début du traitement. Les facteurs diabète et RMI s'avèrent particulièrement opérant pour expliquer certaines structures spatiales caractéristiques, par exemple en Bretagne ou dans le Nord-Pas-de-Calais.

Ces corrélations ne sont toutefois que de nature écologique, et il n'a pas été établi de lien de causalité. Elles doivent être manipulées avec précaution, en prenant en compte tous les déterminants d'amont, et rendent la comparaison ardue. Elles constituent malgré tout des indicateurs intéressants en santé publique, et nourrissent l'objectif 80 de la Loi de Santé Publique (baisse de l'incidence de l'IRT).

De la salle

A l'avenir, vous pourriez également étudier les conditions dans lesquelles commence la dialyse, notamment l'urgence. Comment vous assurez-vous de l'exhaustivité des incidences ?

Dr COUCHOUD

Des attachés de recherche clinique se rendant dans les centres pour des contrôles qualité.

Pr KESSLER

Gardons-nous de rechercher une granularité trop fine. Des phénomènes jouent dans des sens inverses, et nous savons que les résultats varient considérablement d'une année sur l'autre. J'ajouterais pour ma part dans les variables la disponibilité des postes de dialyse, car la sortie de malades conditionne fortement l'arrivée de nouveaux.

Evolution des modes de prise en charge - réglementation et financement

Professeur Maurice LAVILLE, Hospices Civils de Lyon

L'activité de traitement de l'IRT peut prendre diverses formes (centre d'hémodialyse, unité de dialyse médicalisée, hémodialyse en unité d'autodialyse, hémodialyse à domicile, dialyse péritonéale) réglementées aux articles R 6123-58 à 67 du Code de la Santé publique. Les coûts générés par ces différents traitements varient fortement et sont souvent inverses de la proportion de patients traités. 58,5 % des patients, souvent les plus âgés, sont traités en centre ; 3,4 % en UDM ; 26 % en autodialyse ; 1,9 % en hémodialyse à domicile et 8,9 % en dialyse péritonéale. Le forfait de remboursement de ces techniques a évolué au fil des années, de façon à promouvoir l'hémodialyse à domicile (moins coûteuse et apportant une meilleure qualité de vie), aussi nombre de structures de dialyse se trouvent-elles désormais dans une situation économique difficile, leur coût global s'avérant supérieur au tarif de remboursement.

En 2003, les SROS ont défini des objectifs à atteindre d'ici 2011 en matière de répartition des modalités de traitement : l'hémodialyse en centre devra limiter sa croissance à 1,3 %, alors que l'hémodialyse en UDM devra croître de 67 %, l'hémodialyse hors centre de 23 % et la dialyse péritonéale à domicile de 8,6 %. Dans les faits, les traitements en centre ont cru de 3,9 %, ceux en UDM de seulement 24,2 %, et l'hémodialyse péritonéale stagne. Le secteur associatif a heureusement permis de faire évoluer les traitements à domicile, mais de seulement 0,3 %.

En 2006, le Professeur KESSLER a cherché à promouvoir la dialyse à domicile, en mettant en avant ses coûts et ses résultats. Nombre de ses propositions demeurent pertinentes : organiser et promouvoir l'information et l'éducation précoce ; transmettre et valoriser les compétences spécifiques ; favoriser la coopération entre les équipes de soin ; développer la télémédecine ; développer des équipements adaptés au domicile ; et assurer l'assistance infirmière à domicile.

De la salle

Les statuts du personnel médical et infirmier mériteraient d'être clarifiés, ainsi que celui des associations.

Pr LANDAIS

Les tarifs ont produit un impact fondamental. Les établissements cherchent à garder le plus longtemps possible leurs patients, retardant leur passage en UDM ou en autodialyse.

Jacques BIOT

Il existe dans ce domaine une fausse tarification à l'activité, car les patients ne rapportent pas tous le même montant selon les actes pratiqués. REIN doit profiter de l'instauration d'une nouvelle régulation régionale de la santé pour faire entendre les contraintes de son activité auprès des autorités.

Dr JACQUELINET

Le meilleur traitement demeure la greffe et la diminution des malades en autodialyse tient largement à leur orientation vers cette solution. En parallèle, les patients en autodialyse les plus âgés et avec plus de comorbidités, donc plus lourds, sont redirigés vers les UDM qui se mettent en place. Nous nous trouvons donc dans une période de transition.

Débuter la dialyse avec une fonction rénale plus élevée : bénéfique ou délétère ?

Docteur Bénédicte STENGEL, Inserm

Il existe en France de très grandes variations entre les niveaux de fonction rénale en début de dialyse et des données contradictoires circulent sur l'impact de ce facteur. Pendant longtemps, les traitements ont débuté à des débits de filtration glomérulaire (DFG) élevés, mais depuis

cinq ans cette pratique est remise en cause par des études. Il existe pour l'heure un consensus pour débiter avant d'avoir un débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 5 mL/min/1,73 m². Pour le reste, il s'avère important de disposer de certitudes, car commencer plus tôt un traitement lourd produit des conséquences budgétaires pour le système de santé.

Une étude REIN fait apparaître un DFG médian de 8 mL/min/1,73 m² au démarrage de la dialyse. 60 % des patients commencent leur traitement avec un DFG compris entre 5 et 10 mL/min/1,73 m², 22 % avec un DFG compris entre 10 et 15 mL/min/1,73 m², et 14 % avec un DFG inférieur à 5 mL/min/1,73 m². Par ailleurs, les données brutes de survie des patients mettent en relation une survie faible et un DFG élevé en début de traitement. Il convient néanmoins de tenir compte de certains autres facteurs des patients à DFG élevé : ils sont souvent plus âgés, et présentent davantage de comorbidités, ainsi qu'une albuminémie et un indice de masse corporelle faibles.

Un bas niveau de fonction rénale semble également favoriser un accès rapide à la greffe après le démarrage d'une dialyse. L'hémodialyse planifiée est plus fréquente pour les DFG compris entre 5 et 10 mL/min/1,73 m², la dialyse péritonéale débute souvent avec un DFG élevé. Enfin, les dialyses en urgence entretiennent avec le DFG une relation en U, et sont souvent associées à des DFG très élevés ou très faibles.

Comment expliquer le lien entre un DFG élevé et une moins bonne survie ? Ajusté à l'âge et au sexe, l'excès de risque diminue en fait de moitié. En tenant compte des comorbidités, l'indice de masse corporelle, de la dépendance et de l'albuminémie, il se réduit à 8 %. Il n'est que de 9 % si l'on tient compte des modalités d'initiation du traitement.

Il apparaît donc que l'âge et l'état clinique déterminent fortement la décision de débiter un traitement, et prédominent en fait sur le DFG. Ils expliquent l'essentiel de la relation entre DFG et mortalité. Ainsi, les personnes supportant l'urémie ne seront pas désavantagées si elles commencent une dialyse tardivement. Ces données d'observation doivent encore être sécurisées, mais elles rassurent car elles attestent que dialyser plus tôt ne prédit pas une survie moins élevée.

De la salle

Les patients meurent-ils *in fine* de la maladie rénale ?

Dr STENGEL

Généralement, les malades dialysés décèdent à 50 % de causes cardio-vasculaires et à 20-30 % de cancers, d'autres de maladies infectieuses ou de cachexies.

De la salle

Vous ne faites état d'aucun sur-risque en dialyse péritonéale, or nous l'associons toujours à la fonction rénale résiduelle.

Dr STENGEL

Cette étude ne porte que sur l'entrée en traitement. Nous ne maîtrisons pas encore la fonction rénale résiduelle.

Dr COEVET

Certains patients sont dialysés précocement en raison d'une surcharge hydrique et de problèmes cardiaques.

Dr STENGEL

Nous pourrions compléter cette étude en nous intéressant à la récupération de la fonction rénale et l'arrêt de dialyse. Nous touchons toutefois nos limites car nous connaissons mal l'histoire des patients avant la dialyse.

Accès à la liste d'attente de greffe rénale

Docteur Sahar BAYAT, CHU Rennes

Parmi les techniques de suppléance, la transplantation est plus performante, pour le patient (état de santé normal, meilleure survie, qualité de vie) comme pour la santé publique (coût moins élevé que la dialyse). Cependant elle nécessite une logistique complexe, dans un contexte de pénurie des greffons. Il n'existe pas de recommandations pour sélectionner les candidats, mais une grande variation d'accès à la liste. De manière générale, les personnes les plus défavorisées sont diabétiques, ont plus de 60 ans, sont éloignées d'un centre, ont consulté tardivement, présentent une dénutrition, ont été initialement traitées dans un centre ne pratiquant pas la transplantation ou sont des femmes. D'importantes variations régionales s'observent en outre.

Une étude menée sur les bases REIN et CRISTAL dans 9 régions produit déjà quelques résultats, et fait apparaître divers facteurs freinant l'accès à la liste d'attente : les comorbidités (diabète, infarctus, AVC, cancer, amputation, handicap, troubles du comportement), le lieu de résidence, l'âge élevé, un indice de masse corporelle élevé, une première dialyse en urgence. Par ailleurs, les inscriptions sont plus élevées dans les régions présentant des incidences basses d'IRTC et de dialysés.

Cette étude est encore en cours d'analyse, afin de déterminer des sous-groupes. Elle sera généralisée à la France en 2010-2011.

De la salle

Peut-on intégrer dans l'analyse les transplantations préemptives en distinguant patients incidents et patients inscrits.

Dr COEVOET

Les politiques régionales influent-elles sur ces résultats ?

De la salle

Existe-t-il une différence entre établissements publics et privés ?

De la salle

Les plus de 75 ans représentent 40 % des patients incidents mais sont très rarement greffés. Leur proportion dans la liste d'attente pourrait biaiser les résultats.

Dr BAYAT

Nous ne disposons pas encore de ces données, mais l'analyse se poursuit.

Accès à la greffe rénale et groupe sanguin

Emilie SAVOYE, Agence de la biomédecine

Depuis sa création en 1997, la liste d'attente des greffes rénales a cru de 62 % et l'activité de greffe de 68 %, mais il demeure toujours entre elles une différence de 400 à 800 malades par an et les malades prévalents en liste d'attente ont augmenté de 67 %. La durée d'attente est en outre passée de 14 mois en 1995-1998 à 18,4 mois en 2003-2008 (de 9 à 11,1 mois en médiane pour les groupes sanguins A, de 18 à 38,3 mois pour les B).

En 12 ans, les nouveaux inscrits de groupe A ont augmenté de 60 %, les O de 80 %, les B de 53 % et les AB de 56 %, et les greffes de 67% pour les O, 70% pour les A, 63% pour le B, 77% pour les AB. Toutefois les malades en attente en début d'année ont augmenté de 51% pour les O, 37% pour les A, 154% pour les B et 45% pour les AB. Les groupes sanguins O et B semblent donc défavorisés puisque seuls 16 % à 23 % sont greffés, contre 32 % à 38 % pour les autres groupes.

En 2006, il a été constaté que nombre de greffons O allaient vers des receveurs autres que O. Cette pratique a depuis été limitée. Par ailleurs, des règles de répartition des greffons rénaux ont été établies : 44,2 % sont attribués localement selon le score établi par l'Agence de la Biomédecine ; 9,4 % vont à des priorités nationales (enfants de moins de 18 ans, immunisations) ; 4,5 % sont des greffes multirégionales prioritaires ; et 39,8 % repartent en attribution régionale. Les facteurs décisifs sont essentiellement l'immunisation et l'âge.

A cet égard, une grande disparité apparaît entre les groupes sanguins pour les non immunisés (attente de 9 mois pour les A contre 33,4 mois pour les B). Elle se réduit pour les hyperimmunisés (24,2 mois pour A, 40 mois pour les B). Le groupe sanguin ne joue pas non plus pour les 0-17 ans et les plus de 60 ans, mais influe dans la tranche intermédiaire. Ces effets nationaux se retrouvent au niveau interrégional.

Il est à signaler que tous les groupes sanguins présentent des taux de donneurs similaires à leur proportion dans la population générale, mais que les B affichent un fort taux d'opposition.

De la salle

Les B sont souvent originaires d'Asie ou des Antilles, donc présentent des groupages HLA plus rares.

Dr COEVOET

Les règles d'attribution influent-elles sur la dérogation isogroupe ?

E. SAVOYE

Certains demandent peut-être davantage, mais les disparités demeurent faibles.

REIN, une infrastructure partagée pour la recherche

Docteur Christian JACQUELINET, Agence de la biomédecine

REIN a été conçu comme un instrument d'aide à la décision, cette dernière étant fondée sur des données probantes ou quasi-probantes et visant à faire émerger des stratégies d'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance rénale. REIN accumule donc des données sur les besoins, l'offre de soins et le devenir des malades. Son réseau social, à maillage régional, associe des cliniciens, des associations, des administrations et des spécialistes de l'information médicale. Son registre couvre actuellement 67 000 malades prévalents.

REIN s'appuie sur un système d'information décisionnel alimenté au travers d'un portail Internet (par DIADEM pour la dialyse et CRISTAL pour la greffe). L'accès aux données est régi par la charte de l'information. Les centres ont accès à leurs données. L'accès aux données régionales est ouvert à la cellule d'appui épidémiologique et au coordinateur concernés. L'accès aux données nationales est rendu possible pour des projets d'étude sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale déposés par les groupes de travail thématiques du REIN ou par des équipes justifiant d'une expertise en épidémiologie, en néphrologie, dialyse ou transplantation. Il doit permettre la réalisation de projets de recherche par ces équipes ou de travaux réalisés par des internes ou des doctorants en néphrologie. Le Conseil scientifique garantit la bonne utilisation des données en expertisant les projets déposés dans ou hors du cadre de l'appel d'offre recherche annuel du REIN. Il donne son avis sur la mention qui sera faite du registre lors de la publication des résultats. Les retours d'information s'opèrent au travers de l'info-service REIN, les rapports annuels (nationaux et régionaux), et les publications scientifiques.

Les travaux relevant de l'épidémiologie clinique sont privilégiés car susceptibles de fournir une aide à la décision pour les néphrologues entrant les informations. Les travaux relevant de la santé publique (évaluation, économie) justifient de la même rigueur. Ils s'inscrivent dans une démarche de recherche translationnelle favorisant la diffusion des connaissances entre le clinique et le politique. Dans la perspective des nouveaux SROS, REIN devra amplifier davantage encore la valorisation de ses données pour la planification et être à l'écoute des besoins des administrations sanitaires.

De la salle

La façon dont peuvent émerger des questions de recherche n'a pas été suffisamment étudiée. Elles sont principalement nourries par les groupes de pilotage REIN et les appels d'offres, mais il conviendrait de mieux stimuler l'utilisation de REIN pour la recherche.

Dr DELAROZIERE

Les données sont propriétés des néphrologues, qui ne doivent pas être exclus lors de leur transmission aux ARS.

La dynamique réseau en région PACA

Docteur Jean-Christophe DELAROZIERE, Hôpital de la Conception, Marseille

La région PACA présente une prévalence de dialyse de 624 pmp (contre 552 pmp nationalement) et une incidence de 155 pmp (contre 139 pmp nationalement). 39,4 % des dialysés ont plus de 75 ans, 71,1 % sont en centre lourd, 20,3 % en auto-dialyse, et 5,5 % à domicile. REIN y a réalisé une étude au travers d'un questionnaire rempli à 50 % par les néphrologues, les autres étant réalisés sur place par un ARC. L'exhaustivité, la qualité et la cohérence des données est en effet essentielle.

En 2009, le passage à DIADEM a permis d'intégrer à l'analyse les malades pris en charge dans les régions limitrophes donc de repérer les fuites de patients, mais aussi d'avoir une interaction avec la greffe via CRISTAL. Il génère cependant un travail considérable et une formation a été prévue pour les néphrologues. REIN propose en outre une cellule épidémiologique qui chargée du contrôle de qualité et de l'analyse régionale des données. Il participe au pilotage du SROS régional et à deux études PHRC (survie, qualité de vie des patients dialysés, comparaisons médico-économiques de prise en charge).

Parmi les atouts de REIN figurent sa dynamique régionale, sa bonne connaissance du terrain et des lacunes éventuelles de la collecte, et l'implication des néphrologues. En revanche leur autonomie de saisie demeure limitée, et il s'avère difficile de récupérer des files actives stables et certaines données non obligatoires (notamment en matière d'albuminémie). Il serait dans ce contexte intéressant d'accroître les temps des ARC, afin de disposer d'une base exhaustive au fil de l'eau et de permettre un suivi annuel par unité. Les PHRC interrégionaux devront se poursuivre, de même que le travail avec le comité IRC de l'ARH pour le pilotage du SROS.

Pr LANDAIS

L'augmentation de la prévalence ne tient-elle pas à l'amélioration de l'exhaustivité ?

Dr DELAROZIERE

Non, elle est régulière depuis les années 1990 et tient largement à la pyramide des âges de la région.

Pr LAVILLE

La publication du rapport annuel produit-elle des effets, par exemple une augmentation des hémodialyses péritonéales ?

Dr DELAROZIERE

Les données sont avant tout exposées à l'ANSEC. L'hémodialyse péritonéale n'a jamais été développée dans la région et l'arrivée des UDM a malheureusement réduit les auto-dialyses.

Clinical Performance Evaluation in UK

Docteur David ANSELL, UK ESRD registry

Un registre vise à enregistrer des variations, les expliquer voire les réduire. Le signalement de variations effraient parfois, mais ces sujets ont été largement étudiés au Royaume-Uni. Ces études font apparaître d'importantes différences entre les centres de dialyses en matière de proportion de population traitée, de contrôle de la tension artérielle, de gestion du calcium ou du phosphate, etc. Selon certains, la variation constitue en réalité une ressource précieuse. La publication d'indicateurs de performance clinique par centre de dialyse (y compris la survie) est devenue nominative depuis quelques années au Royaume-Uni sous l'impulsion de la Société Britannique de néphrologie qui supporte le registre, pour davantage de transparence sur ce thème. De cette manière, la compréhension de la variation s'est considérablement améliorée, grâce à un accroissement de l'exhaustivité et de la qualité des données. Les personnes peuvent en effet contrôler ces données, dont aucune n'a du reste été contestée. Les centres peuvent désormais se situer nationalement sur divers thèmes.

La variation est-elle positive ou négative ? Est-elle inévitable ? La réduire suppose en tout cas des personnels de grande qualité et des technologies de pointe. Dans ce domaine, l'excellence individuelle n'est rien, la fiabilité tenant essentiellement à un volume d'opérations sans erreurs. Or les services de santé pêchent souvent sur ce thème. Cette fiabilité peut être améliorée grâce à un perfectionnement des systèmes en place ou la suppression de certains processus superflus, mais surtout des *check-lists*.

Pr LAVILLE

A quel rythme les centres doivent-ils fournir des données ?

Dr ANSELL

Ils le font tous les trois mois, mais les rapports deviendront mensuels en 2010. Cette démarche a nécessité presque 12 ans. Elle ne fonctionne pas sur la base de sanctions, mais parce que nous avons fait la preuve que nous analysions bien les données et que nous n'en abusions pas. Les centres y voient donc leur intérêt.

De la salle

Fournissez-vous les données de survie brutes ou ajustées à l'âge et aux facteurs de risque ? Les discutez-vous ? Si oui, est-ce au niveau local ou régional ?

Dr ANSELL

Le rapport les ajuste mais tous les centres ne fournissent pas les données de comorbidité. Si elles sont plus faibles qu'escompté nous alertons le directeur de l'hôpital. Le niveau régional ne reçoit de retour que sur les informations qu'il a fournies, et non sur des informations agglomérées. Les centres d'une région se rencontrent ensuite pour échanger sur leurs résultats. Les variations ont souvent des origines très complexes, et ces échanges permettent de progresser en dépassant la peur qu'elles inspirent.

De la salle

Quid des patients renvoyés à domicile ?

Dr ANSELL

Nous avons commencé à collecter des données électroniquement.

De la salle

La variabilité pourrait-elle être acceptée voire recommandée dans certaines limites ?

Dr ANSELL

Des recommandations sont en cours d'élaboration, mais aucune unité de néphrologie n'aboutit à un niveau de contrôle extrême. La variabilité existera toujours mais les taux de survie se sont améliorés. Il s'agit maintenant de distinguer les facteurs qui l'ont permis.

Pr LANDAIS

Les comportements des patients ont-ils changé ?

Dr ANSELL

Non. Nous ne les rencontrons pas et nous n'avons pas reçu de demande en ce sens, mais il arrive que des groupes de patients travaillent, sur certains points précis, avec les services.

Valorisation des données : Infocentre et cartographie

Dominique CHAMBERY, Agence de la biomédecine

Le système d'information de l'Agence propose des applications opérationnelles, des recueils épidémiologiques, des applications de gestion réglementaire et des infocentres. Il regroupe 2 300 utilisateurs externes et 577 établissements, pour 2 100 items collectés. Le premier

infocentre existe depuis 2002 sur le thème de la greffe. L'infoservice REIN, créé en 2007, a été ouvert en 2009. Celui relatif à la greffe de moelle devrait ouvrir en 2011. Ils visent une restitution aux professionnels et sont les vecteurs d'une information homogène, permettant diverses lectures. Pour le respect de la confidentialité des données, chacun n'a accès qu'à ses propres données et aux agrégats afin de pouvoir se situer.

Les restitutions peuvent se faire sous forme de tableaux ou de cartes, mais celles-ci doivent être abordées avec prudence car leur technique s'avère aussi complexe que leur message peut être puissant. L'Agence se dote donc actuellement d'une charte de représentation cartographique et forme les professionnels.

Le dispositif reste à l'écoute et en évolution. Une formation initiale est dispensée par les relais régionaux et un support est organisé en trois niveaux (relais régionaux ; DSI ; DSI et Agence). La perspective d'échanges de données informatisées constitue le deuxième axe du schéma directeur, et permettra de réduire les doubles saisies. Un prototype d'EDI devrait être lancé fin 2010. Il se basera sur des logiciels déjà utilisés par les néphrologues.

Session 4 : Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires

Modérateurs : Dr L. COULOMBEL, Agence de la biomédecine

Pr P. TIBERGHIE, EFS

Dr I. MARTINACHE, Agence de la biomédecine

L'origine des représentations de l'embryon : perspectives religieuses, nationales et ethniques

Professeur Anne FAGOT-LARGEAULT, Collège de France

La tension entre la valorisation de la vie humaine et la pratique de l'avortement a toujours existé, et ce dans toutes les cultures. Ce qui est humain paraît toujours plus précieux, par égoïsme d'espèce. Cependant le matériel humain est souvent gaspillé, et les cellules humaines ne semblent revêtir aucune dignité particulière. Afin que la procréation médicalement assistée ne désacralise pas l'acte procréateur et l'embryon, il a été argué que le zygote était une cellule spéciale car totipotente, en mesure de se développer. Il constituerait donc une personne humaine potentielle. Son développement exige pourtant un utérus et des échanges constants avec le corps maternel, et il n'est pas indépendant. A ce stade, deux affirmations font consensus : une cellule humaine n'est pas une personne humaine, mais la première cellule est un être en devenir. Il passe en effet par divers stades (différenciation cellulaire, morphogenèse, seuil de viabilité), au long d'un processus continu. A quel critère peut-on lui reconnaître une dignité intrinsèque, justifiant une attitude de respect ?

Le critère biologique et ontologique, reposant sur le caractère humain de la cellule, s'avère faible. Il peut y être opposé que tout ce qui est vivant doit être respecté, mais aussi que la limite de l'humain a longtemps été contestée. Il est donc souvent accompagné d'un critère philosophique dualiste, reposant sur l'âme insufflée par une puissance supérieure. L'Eglise catholique argue actuellement que la personnalisation intervient dès la fécondation, mais jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle elle considérait à la suite d'Aristote que Dieu attendait un développement suffisant avant de proposer son alliance au fœtus. L'Islam sunnite ne considère l'avortement comme répréhensible qu'après 120 jours de grossesse, lorsque l'âme a été insufflée au fœtus. Le bouddhisme recommande le respect de toute vie, mais considère qu'elle ne commence que lorsque le karma est attribué. Ce décalage entre conception et animation laisse un espace de tolérance.

Un autre critère est issu de la philosophie des Lumières et Kant : la dignité humaine porterait sur un sujet moral, et son respect non sur la vie mais sur la liberté de se conduire soi-même. Cette autonomie morale n'existe pas à la naissance et ne s'acquiert que par l'éducation dans une communauté humaine. Cet aspect relationnel permet de conférer des droits présomptifs à des êtres humains n'ayant pas leur pleine autonomie, notamment l'embryon : avant de mettre un enfant au monde, l'on est responsable devant le sujet moral qu'il deviendra ; mais si cet embryon n'est pas destiné à devenir un être humain, on ne lui doit que la protection.

Ces deux positionnements recourent à des critères de dignité humaine très différents et aboutissent à des positionnements radicalement opposés.

En dépit d'une réflexion éthique précoce et approfondie, et d'un consensus global sur les objectifs de la recherche, des divergences de jugement considérables demeurent. L'impossibilité à trouver un consensus dans ce domaine tient à l'ambivalence systématique du sujet.

Dr COULOMBEL

Quid d'un embryon créé sans destin parental ?

Pr FAGOT-LARGEAULT

La loi française ne l'autorise pas. La création d'un embryon pour la seule recherche, sans qu'il ait jamais appartenu à la communauté humaine, me semble pourtant plus acceptable que la recherche sur des embryons initialement destinés à devenir des enfants.

Dr DE VOS

Il existe une grande hypocrisie sur ce sujet, y compris en France où il est autorisé de faire de la recherche sur des fœtus issus d'avortements mais non sur des embryons.

De la salle

Nous voudrions vérifier les caryotypes des embryons issus de FIV, mais cela nous est interdit. En revanche, nous pouvons effectuer des diagnostics prénataux après implantation et interrompre les grossesses. Nous nous trouvons donc dans une position schizophrénique. Tant que l'embryon n'a aucune perception autonome, nous ne pourrions le considérer que comme un amas de cellules.

Pr FAGOT-LARGEAULT

Le Royaume-Uni adopte cette position en retenant le 14^{ème} jour, moment de constitution d'un système nerveux.

Pr GUERIN

Les premières cellules nerveuses apparaissent, mais elles ne constituent pas encore un système. Nous nous trouvons donc dans une ontogenèse permanente, arbitraire. La notion d'implantation serait peut-être plus logique.

De la salle

L'embryon enferme en lui-même le potentiel de se développer en être humain. La protection kantienne semble s'apparenter à une forme de respect et la distinction avec la simple bienveillance me gêne.

Pr FAGOT-LARGEAULT

Les embryons utilisés par la recherche font l'objet d'un certain nombre d'égards. Il s'agit peut-être d'une forme de respect, mais de façon élargie.

De la salle

Une loi mondiale ne s'impose-t-elle pas sur le commerce éventuel d'embryons pour éviter toute réification ?

Pr FAGOT-LARGEAULT

Un pouvoir mondial fort me semble complexe et je n'y suis pas favorable. Actuellement, les chercheurs n'abusent pas de ces possibilités.

De la salle

Il me semble problématique que le statut d'appartenance à la communauté commence à faire débat dans une société démocratique. La base de notre contrat social n'est-elle pas justement que nous ne choisissons pas ceux qui appartiennent à la communauté ? Le critère du projet parental ne suffit pas selon moi et fait d'ailleurs question pour les parents concernés. Il en va de même du critère d'autonomie ou d'existence d'un système nerveux.

La recherche sur l'embryon et les CSEh en France : le bilan après cinq années

Arnaud de GUERRA, Agence de la biomédecine

Les premières lois de bioéthique ont été votées en 1994. Celle relative aux dons et utilisations des éléments et produits du corps humains interdisait toute recherche sur embryons. En 1998 toutefois l'évolution de la recherche a conduit à aborder le sujet des cellules souches embryonnaires humaines. La loi révisée en 2004 constitue un compromis entre des intérêts et des idéologies très divers. Elle crée l'Agence de Biomédecine, chargée entre autre depuis son instauration officielle en 2006 de réguler la recherche sur les cellules souches embryonnaires et les embryons. Elle délivre les autorisations et contrôle les conditions de recherche. La définition de ses champs de compétence en fait une structure unique en Europe.

La recherche sur embryons humains demeure interdite, mais peut être autorisée par dérogation et pour une période maximale de cinq ans. S'y ajoutent des autorisations de conservation et d'importation. Depuis 2004, 48 projets de recherche ont été autorisés et 7 ont été refusés. Les demandes ont enregistré un pic en 2005-2006, avant de se restreindre. Les équipes autorisées travaillent essentiellement à l'INSERM en Ile-de-France.

On peut distinguer deux types de projets autorisés : ceux qui utilisent des embryons préimplantatoires et ceux qui utilisent des lignées de cellules souches embryonnaires, importées jusqu'à récemment. En décembre 2007, la France disposait de 150 000 embryons conservés, dont 11 000 pour la recherche (embryons surnuméraires). Parmi les projets sur embryons, 5 portent sur la biologie de l'embryon et 6 utilisent l'embryon pour dériver des lignées de cellules souches. Il existe actuellement 20 lignées en France, dont 19 visent l'étude de pathologies spécifiques. Etant donné leur caractère récent, les projets sur cellules souches se basent principalement sur des lignées importées. Ils visent des thérapies cellulaires (médecine régénérative), l'établissement de modèles de maladies humaines ou l'évaluation de

médicaments, mais aussi la compréhension des propriétés des cellules souches embryonnaires et des aspects technologiques (conservation, qualité, criblage).

Les thèmes de recherche sont variés et originaux et les premiers articles scientifiques commencent à paraître. Les premières autorisations arrivant à expiration en 2010, un processus de renouvellement a été imaginé, afin de laisser à la recherche le temps nécessaire à sa réalisation. En revanche, il demeure un vide juridique pour passer d'un projet de recherche permettant des progrès thérapeutiques majeurs à des essais cliniques.

Dr PELLERIN

Dans les autorisations délivrées, deux critères jouent. La méthode alternative d'efficacité comparable n'a jamais fait débat, mais l'intérêt thérapeutique majeur si. Le Conseil d'Orientation considère que la recherche fondamentale doit toujours précéder la recherche clinique.

De la salle

Les demandes ont chuté en 2009. Les scientifiques ont-ils bien compris que les autorisations sont valables durant 5 ans, et que leurs projets ne devront pas cesser en 2011 ? Par ailleurs, il convient de préciser que les projets de recherche n'ont pas utilisé 11 000 embryons.

Arnaud de GUERRA

Il existe sans doute une incompréhension sur la durée des projets. Pour l'heure, moins de 1 000 embryons ont été utilisés.

De la salle

Pourquoi 7 projets n'ont-ils pas été retenus ?

Arnaud de GUERRA

Les motifs de refus sont essentiellement administratifs ou de compétence des équipes.

De la salle

L'exportation est-elle d'actualité ? Serait-elle gratuite ou payante ?

Arnaud de GUERRA

Nous devrions prochainement recevoir nos premières demandes. La loi prévoit une participation de l'organisme français au programme de recherche étranger, ce qui pourrait poser problème. Pour des demandes émanant d'équipes académiques, les frais sont pour l'heure limités à des dédommagements, mais ils sont très élevés pour les sociétés privées.

Philippe TROPEL

Ne pourrions-nous pas donner un statut définitif aux lignées ? Nous éviterions ainsi de demander à chaque fois des autorisations pour des lignées dont nous connaissons les conditions de développement.

Arnaud de GUERRA

Le Royaume-Uni ne sollicite aucune autorisation pour les recherches sur les lignées, mais la France ne s'est pas encore positionnée sur la distinction entre cellules souches embryonnaires et embryons.

hESC Banking in Europe : Présentation des lignées de CSEh dérivées en France

Philippe TROPEL, I-Stem / IGBMC

Strasbourg constitue la deuxième banque mondiale de CSEh porteuses de maladies génétiques. En 2008-2009, une vingtaine de lignées ont été constituées.

La dérivation de CSEh implique trois laboratoires, chargés de réaliser : les diagnostics préimplantatoires ; les dérivations ; le *banking* et la caractérisation des lignées obtenues. Les embryons manipulés sont tous de basse qualité et les processus de mise en culture sont les plus simples possibles. La caractérisation vise à déterminer la normalité de la lignée, les marqueurs typiques des CSEh et les capacités de différenciations, qui caractérisent les cellules-souches. Elles sont testées *in vitro* puis des PCR haut débit sont utilisés.

Les hypothèses de départ (traiter les embryons indépendamment de leur qualité et utiliser les embryons en entier) se sont révélées exactes. Il est donc envisagé de poursuivre la dérivation de nouvelles lignées, pour des pathologies non encore représentées. Le laboratoire s'intéresse également à d'autres types de cellules-souches, notamment des cellules dites reprogrammées ou IPS, obtenues par manipulation génétique de cellules somatiques adultes. Elles s'avèrent très proches des CSEh, expriment tous leurs marqueurs et sont capables de se différencier *in vitro*.

John DE VOS, Inserm, Hôpital Saint-Eloi

La dérivation de la lignée OSCAR est issue d'un embryon surnuméraire sain. 69 étaient initialement utilisés, dont seulement 15 se sont développés après décongélation et 1 seul a formé une colonie primaire. Son caryotype, mâle, est normal et présente des marqueurs de pluripotence.

L'unité de thérapie cellulaire du CHU de Montpellier a récemment émis une demande d'autorisation pour un projet de recherche sur les déterminants de la pluripotence, pour créer à terme cette pluripotence. Trois lignées ont été dérivées dans ce cadre : HD 83, HD 90 (porteur de la maladie VHL) et HD 129 (porteur d'une mutation de la mucoviscidose), à partir de 67 blastocystes et 200 embryons.

Grâce ce travail, la France dispose désormais d'une expertise en génération de la pluripotence, atout important pour les IPS dérivés ultérieurement.

Olivier FERAUD, INSERM

L'établissement de modèles d'étude physiopathologiques d'hémopathies malignes liées à des déséquilibres et instabilités génétiques constitutionnelles repose sur le protocole de dérivation de lignées de CSEh. Cette étude n'utilise que des embryons donnés à la recherche et présentant des déséquilibres chromosomiques. Après nombre de tentatives, la lignée CL01 a pu être dérivée.

Sa caractérisation donne satisfaction pour l'ensemble des marqueurs. Des tests de pluripotence ont également été réalisés *in vivo* et *in vitro*, montrant la formation des trois feuilletts embryonnaires. Les tests de pluripotence PCR en temps réel ont prouvé l'expression de l'ensemble des marqueurs recherchés. Une cartographie de l'anomalie chromosomique a permis de localiser la jonction de translocations. Elle porte sur une trisomie partielle du chromosome 1 (120 gènes) et une monosomie du chromosome 21 (12 gènes). Cette lignée dérivée a été comparée à d'autres lignées connues : l'accélération de sa différenciation est probablement due au déséquilibre chromosomique et elle produit beaucoup plus d'hématopoïèse.

La plateforme de Paris-Sud a développé deux autres lignées de CSEh (une lignée normale et une lignée affectée par une translocation 8-9) et des lignées IPS (une lignée drépanocytaire et deux lignées de trisomie 21), utilisables par divers laboratoires académiques d'Ile-de-France.

De la salle

Existe-t-il une méthode alternative aux CSEh, notamment les IPS ?

Un intervenant

Il existe des différences entre les IPS et les CSEh et un travail important s'impose pour les identifier et voir dans quelle mesure elles sont interchangeables. Pour l'heure, les deux méthodes doivent être poursuivies en parallèle pour se vérifier mutuellement.

Un autre intervenant

Il n'est pas question de dériver des cellules reprogrammées sans expérience préalable sur CSEh et il convient de déterminer si les différences entre les deux méthodes s'avèrent rédhibitoires.

Un intervenant

Nous sommes partis de CSEh, que nous avons ensuite reprogrammées, et nous avons regagné des propriétés de différenciation. De plus, nous avons constaté que les IPS génèrent beaucoup plus de réexpression des transgènes.

hESC Banking in Europe Organisation de la recherche sur les CSEh : la situation espagnole

Docteur VEIGA, Centre de Médecine régénérative, Barcelone

La législation espagnole sur la reproduction assistée de 2003 et celle sur la recherche biomédicale de 2007 encadrent la recherche sur les embryons et les cellules-souches. Elles se situent parmi les plus progressistes d'Europe.

La loi de biomédecine de 2007 permet de procéder à des transferts nucléaires de cellules et de générer des cellules pluripotentes car, si les embryons ne doivent normalement pas être créés dans un but de recherche, la loi les limite aux cellules créées par fécondation.

Tous les chercheurs concernés dépendent de l'Instituto de Salud Carlos III, sous la tutelle du ministère de la Science et de l'Innovation, et plus particulièrement de sa Direction de la recherche en thérapie cellulaire et médecine régénérative. Elle coordonne notamment la Banque nationale de Lignées cellulaires espagnole.

Cette dernière met à la disposition des chercheurs espagnols et étrangers des cellules embryonnaires et adultes. Organisation à but non lucratif, elle suit les protocoles internationaux en matière de sécurité et de qualité. Elle est composée de trois pôles (Grenade, Valence et Barcelone) et un registre centralise les données sur les différentes lignées produites.

Tous les projets impliquant des embryons, cellules-souches pluripotentes, transferts nucléaires et IPS doivent être validé par la Commission nationale des garanties, d'un point de vue scientifique et administratif. Le Gouvernement autonome, ayant compétence dans la recherche, doit établir un rapport annuel sur les projets autorisés.

Pour l'heure, 18 lignées embryonnaires et 3 IPS existent et 7 lignées sont en cours d'enregistrement pour chaque méthode. A la différence des lignées françaises, la plupart des lignées espagnoles proviennent d'embryons normaux sans objet parental. En l'absence de registre FIVNAT, il est difficile de connaître avec exactitude le nombre d'embryons destinés à la recherche. Ils sont en tout cas très nombreux et leur devenir pose question au moment où se développe le travail sur IPS et où plus de 1 000 lignées cellulaires sont disponibles dans le monde.

Depuis 2007, un registre européen est disponible en ligne, rassemblant toutes les informations dérivées en Europe et dans le monde, en ES comme en IPS. Les équipes françaises ne doivent pas hésiter à s'y faire connaître.

De la salle

Pourquoi les cellules IPS sont-elles soumises au même contrôle que les cellules ES en Espagne ?

Dr VEIGA

Il s'agit avant tout de disposer un registre de l'activité menée dans tous les domaines, mais aussi de surveiller la possibilité de générer des embryons à partir d'IPS. A terme, il est probable que deux structures soient créées car les scientifiques jugent pesantes les autorisations pour des IPS.

De la salle

Les travaux sur les ES et ceux sur les IPS se recourent-ils ?

Dr VEIGA

Ils sont normalement identiques et parallèles, car nous avons tous commencé sur des ES avant de passer sur IPS. Cette première expérience était nécessaire.

De la salle

En France, existe-t-il une réglementation pour dériver des IPS à partir de patients décédés ?

Un intervenant

Pour tout prélèvement humain, un consentement est nécessaire, même si la notion de non-opposition peut être invoquée pour les collections. Quant aux greffons congelés de patients décédés, il est possible de repasser devant le CPP pour les requalifier. A terme, les IPS devront être cadrées juridiquement.

Un autre intervenant

Comment l'Espagne envisage-t-elle la production de cellules dans un mode GMP ?

Dr VEIGA

Nous devons avant tout résoudre ce qui met en péril l'utilisation de ces cellules sur le plan clinique.

hESC Banking and Clinical Translation in the UK

Docteur Glyn STACEY, UK stem Cell Bank, Royaume-Uni

I. Regulation and Oversight

Dr Stacey states that a number of laws regulate hESC lines, and there are three statutory regulatory authorities in the UK, and a non-statutory oversight body, which has created a voluntary code of practice. He feels that the Gene Therapy Advisory Committee has worked on gene therapy trials and is now moving to take responsibility for stem cell trials. The EMEA gives product licenses in Europe. The Stem Cell Bank Steering Committee gives non-statutory oversight over the use of stem cells in Europe. The Human Fertilisation and Embryology Act of 2008 creates a new term for artificial or 'admixed' embryos. Dr Stacey

also notes that these admixed embryos are purely for research, and any introduction of them into the human body is illegal. The ethics of the issue can vary according to place and time. He feels that what constitutes consent can be quickly outstripped by technology and scientific development and there have been problems with unethical practices, so there is a need for great care in international transfer of cell lines.

II. UK Stem Cell Bank

Dr Stacey comments that The Bank was established by Parliament to produce reference materials for the assay of biological medicines, to carry out R&D on their safety and potency, and to conduct batch releases for manufacturers. The Bank is expected to prepare and distribute ethically sourced and well characterised human stem cells of any sort, to operate transparently, and to determine best practice. He comments that obtaining lines from the Bank is carefully controlled, and all applications have to come through the steering committee and that anyone deriving cell lines also has to apply for permission from the steering group.

III. Challenges

Dr Stacey feels that people need to be aware of safety and quality issues where there are research developments which are running close to clinical applications. Robustness of consent is an ongoing problem. He also believes that there is a need for careful science-based risk evaluation, and also to educate the public for when things go wrong. Coordination is vital in international transfer.

Questions and Answers

Responding to the question of how the bank is financed, Dr Stacey said that it is financed by the Medical Research Council and the Biotechnology and Biological Sciences Research Council. Another question concerned the advantages and shortcomings of networks and central banks, and Dr Stacey replied that there is no involvement in research work besides developing the banking process, and that the UK Bank is the recommended source for researchers. Asked whether this increased the burden of work, he stated that the system ensures that work is not repeated.

Dr A Veiga indicated that the UK is now the most advanced country in stem cell derivation, so using their system would be preferable. Asked what conclusions will be drawn from stem cells derived from 'bad' embryos, Dr A Veiga said that there are many different scenarios, but there is no data yet on the epigenetic differences between all the cell lines. Finally, asked for the rationale for obtaining new normal cell lines, Dr A Veiga said here is little justification for using large numbers of embryos to create cell lines that are probably available everywhere.

Immunomodulation Strategies in Cellular Therapies

Professeur Lucienne CHATENOU, Hôpital Necker, Paris

I. Preamble

L Chatenoud states that compared to chemical immunosuppressants, the use of monoclonal antibodies can be used to induce a particular state in the immune system of mice. She feels the question then is whether this can be done in humans as well. The immunosuppression has to be non-stop, otherwise it will be rejected, and overuse will lead to increased frequency of infections and tumours.

II. Biological and chemical immunosuppressants

L Chatenoud comments that the aim is to achieve immune tolerance, i.e. to seek antigen-specific responsiveness, perhaps with short-term treatment. A T-cell can be activated so that the response is not aggressive, because there are regulatory T-cells as well as pathogenic T-cells. Therefore, she notes that the type of activation is regulated so as to achieve non-destructive autoimmunity. A mixture of non-depleting monoclonal antibodies administered at the time of a graft allows indefinite graft survival in mice and this is achieved by the regulatory T-cells.

III. CD3 Antibodies in mice

L Chatenoud remarks that these are potent immunosuppressants, and they were the first to be used in kidney transplants in the early 1980s to both treat and prevent allograft rejection, and were extended to the treatment of cardiac allograft rejection.

He also comments that a non-obese diabetic (NOD) mouse will spontaneously present human-like type 1 diabetes due to selective destruction of beta cells by CD4 and CD8 pathogenic lymphocytes. This takes place in two stages, peripheral insulinitis, where beta cells are not destroyed, and then invasive with destruction of up to 70% of beta cells. Immunoregulation starts to work imperfectly when the process becomes malignant. Five injections of CD3 antibodies were conducted when the mice became hyperglycaemic, and the mice entered remission as expected. However, L Chatenoud comments that the surprise is that they never relapsed and that this was because of the restoration of cell tolerance to beta cell antigens.

IV. CD3 Antibodies in humans

L Chatenoud states that humanising a CD3 antibody entails keeping only the hyper-variable regions of the antibody, and then the FC portion can be mutated to raise antibodies that are well tolerated, if not completely non-activating. He says that a clinical trial was conducted over a week period in 2000 on 80 patients recruited in Germany and Belgium, half of whom received a placebo, and half of whom received the same therapy as used in the mice. The capacity to secrete endogenous insulin in the treated patients was highly significant up to a year and a half after the treatment.

The type of insulin dose that was administered was very low, meaning that the patients were clinically insulin independent. Therefore, there was a remission of the disease. She notes that the difference in terms of insulin requirement between the two groups was still significant after four years.

V. Mechanisms

L Chatenoud believes that the question is whether tolerance is really being restored in the patient. It is noteworthy that auto-reactive cells did return in the animals, but the insulinitis was of the peripheral type. Therefore, she believes there is evidence of a reprogramming of the immune system and of active tolerance. It has long been known that it is feasible to use these agents in non-human subjects and induce immune tolerance. The effect is long-lasting even in human patients.

Questions and Answers

John de Vos asked why there are there still no anti-CD4 and anti-CD8 antibodies available for clinical use, and L Chatenoud said that it is because companies are less interested in treatments with long-term effects. Another participant asked if anti-CD3 might be an option in future. L Chatenoud replied that it is a good option, because the initial immunosuppressive effect can be combined with a more long-term immune tolerance. Asked if there were fundamental differences between immunosuppression and cellular therapies, L Chatenoud stated that the immune reaction will be exactly the same, except that it is very difficult in transplantation to use something other than immunosuppression because of pressure from the pharmaceutical companies.

In vivo evaluation of a replacement procedure in the animal

Professeur Michel Puc at, Inserm, Evry

I. Progenitors

M Puc at comments that the cardiovascular and cardiac progenitors are determined very early in mouse embryos, so it should be possible to derive these progenitors from human embryonic stem cells. He explains that it has been possible to induce the expression of cardiac genes in two different hESC lines. Some genes cannot be induced, and two cell lines can respond differently to the same morphogenes.

II. Separating populations

M Puc at states that because CD15 is a membrane antigen, it is possible to sort out the population responding to BMP2 by using an antibody and passed through magnetic cell sorting. The cell is treated with BMP2 for four days, and then the two populations are separated. The positive population strongly expresses mesodermal or cardiac genes.

However, he comments that all the other pluripotency genes are lost and that a micro-RNA population is expressed which is quite specific to cardiac lineage at different stages of development.

III. Purity

M Puc at remarks that new clones can be formed if the progenitors are put in culture after sorting, as a single cell can make a new clone. He notes that after seven days the cell populations are positive for all cardiac genes, and depending on the morphogenes used, these cells can be committed to other cardiac lineages. M Puc at states that high content imaging is carried out to ensure the population is truly homogeneous and that 90% of the cells are positive for cardiac markers at the protein level.

IV. Ex Vivo

M Puc at mentions that it was found that a single clone is able to differentiate into a free cardiac lineage. Ex vivo experiments were then performed before proceeding to in vivo. Stem cells derived from primate embryos were co-cultured with the positive progenitors, and GFP cells became cardiomyocyte. The cardiac progenitors were grafted into primates, and the primates were subject to myocardial infarctions after an hour and 30 minutes. The population of progenitors was implanted two or three weeks later, and after two or three months clusters of GFP positive cells were found.

Questions and Answers

Dr G Stacey asked whether there was any comparative tumorigenic data in primates and mice. M Puc at replied that human hESC derivatives were used in the mice and in primates. Dr Stacey further asked if there were plans to do primate work with primate stem cells to see if there were any differences in the tumours, and M Puc at answered that a primate cell line is used. A participant enquired about the survival rate of cells without immunosuppression, and M Puc at stated that no more cells could be found after two months. The final question was whether different injection sites were compared, and how long would it take before proceeding to a clinical trial. M Puc at responded that the injections were all intra-ventricular, but that patches are now being used also. It will be many years before it will be possible to go to a clinical trial.

ISSCR guidelines on clinical translation applied to future hESC applications

Professeur Marina Cavazzana-Calvo, H pital Necker, Paris

I. Guidelines

Ms Cavazzana-Calvo comments that the first draft summarising the principal points of the group's work was presented at the ISSCR conference in 2008 in Philadelphia. Four

workgroups were defined: manipulation in cell production, preclinical studies, clinical studies, and ethics and social justice. She explains why the ISSCR mandated the creation of guidelines.

II. Priorities

Ms Cavazzana-Calvo says that firstly, hESC is an established therapeutic option for blood and skin disorders, and all others are considered to be experimental and secondly, there was the need to reduce the risk of a severe adverse event, optimise the potential benefits, and optimise the potential therapeutic applications. She feels that thirdly, there has been a profusion of private clinics offering treatments, and these needed to be closed immediately.

III. Issues and risks

Ms Cavazzana-Calvo believes that it is essential to avoid so-called stem cell tourism, of which there have been numerous cases reported. She comments that there was also a focus on the differences between conventional pharmacological therapy and cellular therapy. One problem is that transplanted cells can last for years, so patient follow-up is life-long and she believes that independent peer-reviewed oversight is needed to evaluate the clinical value and the benefits as against the risks. Informed consent is an issue, because the patient needs to understand the risk they run. There are overall oncogenetic risk and immunological risks, and there are many potential long-term effects.

IV. Preclinical and clinical testing

Ms Cavazzana-Calvo states that the aim of the preclinical model is to describe the biological mechanism responsible for the observed benefit. However, she feels that one problem is that it is both protracted and complex and another is the need to devise tests to predict any foreseeable adverse effect. Informed consent is another problem, because the patient has to be informed that it is an innovative approach where the risks and benefits are unknown. The aim of cell therapy is to become competitive as against existing therapies.

Ms Cavazzana-Calvo also feels that patient monitoring has to be very rigorous, and negative as well as positive results must be published. She believes that so-called medical innovation is a crucial issue. The US wanted institutional permission to treat critical patients without having the approval of a clinical trial. This kind of study can be very dangerous for the patient, and can exclude the patient from insurance cover. The main pressure in this direction came from the surgical field.

V. Approval

Ms Cavazzana-Calvo states that once the preclinical benefits, animal models and other evidence have been compiled, there are two routes to treatment, peer review and approved clinical trials, there is also the possibility of conducting clinical trials via the first step of medical innovation.

Questions and Answers

Dr G Stacey indicated that exemptions from clinical trials already exist in Europe, but these are closely controlled and run on a one-off basis. Ms Cavazzana-Calvo stated that a special request has to be made to the French agency in the absence of a clinical trial. Patients have to

be monitored closely during trials in case of side effects. A participant asked if any German private clinics have been shut down on foot of the recommendations, and Ms Cavazzana-Calvo replied that the German agency is looking after that, but that stem cell tourism is a serious problem. Asked whether the anonymity of tissue samples was addressed by the committee, Ms Cavazzana-Calvo stated that it will be a daunting task to provide guidelines for all the cases that will arise. Another question concerned the use of guidelines if one-off testing is not permitted in France, and Ms Cavazzana-Calvo said the aim was to establish an international dialogue on minimal recommendations, as opposed to rules. Asked whether controls are applied during the preclinical phase, or whether they are suggested controls for clinical production, Ms Cavazzana-Calvo responded that they are suggested controls for the clinical production of cells.

Session 5 : Assistance médicale à la procréation

*Modérateurs : Docteur Sylvie EPELBOIN, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris
Docteur Joëlle LE MOAL, INVS
Docteur Joëlle BELAISCH-ALLART, CH Sèvres
Professeur François THEPOT, Agence de la biomédecine
Professeur Dominique ROYERE, CHU Tours
Docteur Sixte BLANCHY, Agence de la biomédecine*

Traitement de l'infertilité : visions croisées

Docteur SHOJAEI, Agence de la biomédecine

L'AMP constitue un domaine large, couvert par des spécialités différentes mais complémentaires. En témoigne la diversité des profils présents au sein de cette session, dont le fil conducteur sera le couple. Trois thèmes seront abordés au cours de cette journée :

- I. l'aspect sociodémographique de l'AMP (vieillesse de la population, recul de l'âge des parents, parcours des couples, inégalités sociales, le projet parental) ;
- II. les réponses apportées (offre de soins, répartition régionale, financement, nouveaux besoins) ;
- III. les outils disponibles pour appréhender, organiser et évaluer l'offre de soin (SROS, registres épidémiologiques, AMP Vigilance).

Impact démographique des traitements de l'infertilité

Henri LERIDON, INED, Paris

La France est le pays le moins touché par la baisse importante de la fécondité observée dans les autres pays européens

Le taux de fécondité est le nombre d'enfants nés vivants au cours de l'année, rapporté à la population des femmes en âge de procréer. Il varie dans le temps et avec l'âge des femmes (tranches d'âge). L'infécondité est l'absence d'enfants. La fertilité renvoie à l'aptitude à procréer. La stérilité est l'incapacité complète à procréer et la fécondabilité la probabilité de concevoir au cours d'un mois d'exposition aux chances de conception.

Durant la première année, 90 % des couples ayant une fécondabilité de 25% concevront un enfant. Pour les couples n'ayant pas pu concevoir la 1^{ère} année, , tenant compte d'une

incidence de 3 à 5 % de personnes stériles, 71 % des couples concevront un enfant la 2^{ème} année et plus de la moitié y parviendra dans l'année qui suit.

Aucune méthode d'AMP n'a un taux de succès de 100 %. En outre, tous les couples à qui une Amp est proposée, ne sont pas forcément désireux d'entreprendre le traitement et certains l'abandonnent en cours de prise en charge. De plus, l'efficacité des méthodes décroît avec l'âge de la femme

En outre, il peut arriver que des couples pris en charge en l'AMP conçoivent naturellement pendant ou après la prise en charge.

Mesurer l'efficacité des méthodes d'AMP revient à évaluer les naissances, compte tenu du processus de sélection des moins fertiles. Pour cela, il faut modéliser l'ensemble du processus reproductif en construisant des parcours de femmes de la puberté à la fin de la vie fertile sur la base de probabilités de survenance d'évènements importants pour l'histoire reproductive.

Pour 100 femmes de 30 ans, 91 % parviendront à concevoir un enfant dans un délai de 12 à 24 mois. 86 % de femmes de 35 ans y parviendront en un an et 65 % de femmes de 40 ans.

A 35 ans, le délai total de recours à l'AMP, du début de recherche de conception initiale à l'entrée dans le protocole d'un traitement, serait de l'ordre de 3 ans. A 30 ans, ce délai est de 4 ans et de 2 ans à 40 ans.

9 % des femmes qui ont recours à la FIV ont 30 ans, 17 % ont 35 ans et 43 % ont 40 ans.

Pour 100 femmes, le recours à l'AMP permet d'obtenir trois naissances supplémentaires quand elles ont commencé à 30 ans, quatre pour celles ayant commencé à 35 ans et 7 pour celles de 40 ans. Mais sans AMP, le nombre de naissances auraient été deux fois moins important à 30 et 35 ans et plus pour les femmes de 40 ans. Le taux brut de succès de l'AMP est de 15 % à 30 ans si l'on tient compte des naissances naturelles, 10 % à 35 ans et 1 % à 40 ans.

En termes d'impact démographique, selon ce modèle théorique, si toutes les femmes éligibles avaient recours à l'AMP pour la première naissance, 2 % de naissances supplémentaires seraient obtenus. Si 50 % y avaient recours, le taux de naissances supplémentaires atteindrait 1 %. Pour deux naissances, l'efficacité du recours à l'AMP est multipliée par deux.

En définitive, le recours à l'AMP a un faible impact sur la natalité globale.

Table ronde

La demande des soins des couples en AMP et ses déterminants

Elise de la ROCHEBROCHARD, Inserm, Laurence TAIN, Université Lyon 2, Magali MAZUY, INED, Virginia ROZEE, INED Inserm

L'assistance médicale pour réaliser un projet normé socialement

Magali MAZUY

Nous avons mené une enquête sur le sentiment d'infertilité en population générale, puis auprès de couples hétérosexuels ayant rencontré des difficultés à concevoir.

La norme « parentale » est forte en France, où peu de couples restent sans enfant. Une forte pression à avoir un enfant s'exerce sur les femmes trentenaires et les couples sans enfants après plusieurs années de vie commune.

Le recours aux traitements pour l'infertilité est assez précoce. L'angoisse vis-à-vis de l'infertilité apparaît en effet très tôt. Le sentiment d'infertilité est fort en France. Une mère sur trois et un père sur cinq déclarent avoir rencontré des difficultés pour avoir leur enfant, que ce soit véritablement le cas ou pas.

La question de la procréation et de la difficulté à concevoir est largement une affaire de femmes, qui se remettent souvent en question. La responsabilité de l'infertilité est encore trop souvent attribuée aux femmes, à la fois par le monde médical mais aussi par les femmes elles-mêmes. Les modalités de prise en charge symbolique de l'infertilité sont très différentes entre hommes et femmes et les hommes sont trop souvent effacés symboliquement.

Les perspectives de modes de parentalité autres que biologiques sont souvent écartées. Les couples connaissent les difficultés à adopter et la forte stigmatisation des femmes infertiles amène ces dernières à vouloir se sentir mères en portant un enfant. Souvent, le lien social se fragilise pour ces femmes.

Les couples connaissent les perspectives d'échec des méthodes d'AMP mais ont tendance à les minimiser pour eux-mêmes. La blessure de l'échec est alors difficile à réparer.

L'accompagnement moral fait partie intégrante de la demande de soins mais n'est pas toujours calibré aux besoins des couples.

Recours à l'assistance médicale à l'étranger : réaliser un projet parental autrement

Virginia ROZEE

La loi de bioéthique autorise la pratique de certaines techniques médicales procréatives et selon certaines conditions. L'AMP est réservée aux couples hétérosexuels dont la femme est en âge de procréer.

Des législations plus libérales en Europe offrent la possibilité aux couples français de concrétiser leur désir d'enfant à l'étranger dans d'autres conditions. D'après une étude (ESHRE 2009), 20 000 à 25 000 cycles de FIV seraient effectués chaque année dans six pays européens notamment pour échapper aux contraintes législatives nationales.

Une autre étude est actuellement en cours au niveau européen pour comprendre les modalités et les causes du tourisme procréatif.

Enfin, une étude exploratoire a été menée en France en 2009 pour identifier les réseaux et les raisons de ce tourisme procréatif. Elle se base notamment sur des entretiens avec des hommes et femmes ayant eu recours à l'AMP à l'étranger et des responsables associatifs. Elle rend compte des disparités nationales en termes d'accès à l'AMP.

Trois circuits différents sont suivis par les couples. Tout d'abord celui du don de sperme, emprunté par les femmes célibataires et/ou homosexuelles, dont la destination est fonction notamment de la durée de la procédure et de son coût. Le second circuit est celui du don d'ovocytes utilisé par les femmes considérées comme trop âgées. Le troisième est celui de la gestation pour autrui, dont la destination varie en fonction du coût et de l'environnement légal de la pratique.

Interruption de l'assistance médicale et devenir du projet parental

Elise de la ROCHEBROCHARD

200 000 enfants ont été conçus par FIV depuis trente ans.

Nous avons étudié le chemin suivi par des couples débutant un parcours de FIV et le devenir du projet parental après l'éventuelle interruption de traitement, sachant que quatre tentatives de FIV sont actuellement remboursées par la Sécurité sociale. L'étude a porté sur les couples ayant suivi un traitement par FIV entre 1998 et 2002 dans deux centres.

Il s'avère que, pour 100 couples qui débutent un programme dans un centre, 50 % d'entre eux quittent le centre sans enfant et sans avoir réalisé les quatre tentatives autorisées, notamment en raison de la pénibilité de la procédure. 70 % d'entre eux finiront par réaliser leur projet parental grâce à la FIV réalisée dans le centre (40 %), grâce à une naissance naturelle (15 %) ou à une adoption (15 %).

Ces premières observations soulignent la pluralité des parcours empruntés par les couples engagés en FIV pour mener à bien leur projet parental : les interruptions du traitement FIV apparaissent fréquentes mais ne marquent pas l'arrêt du projet parental.

Laurence TAIN

Nous avons étudié les rapports sociaux impliqués dans les protocoles d'AMP, et notamment la place des hommes et femmes dans la hiérarchie sociale. En France, l'accès à ces protocoles est globalement égalitaire grâce une prise en charge par la Sécurité sociale.

Les statistiques font apparaître les mêmes proportions de catégories socioprofessionnelles à chaque étape du parcours.

Pour autant, l'égalité n'est qu'apparente. Ainsi le groupe des pionnières de la FIV travaillait pour beaucoup dans le milieu hospitalier. Par ailleurs, les femmes du haut de la hiérarchie sociale abandonnent plus facilement quand celles en bas de la hiérarchie sont les plus réticentes. Des différences sociales se manifestent également en termes de calendrier. Enfin, la charge pesant sur les femmes qui doivent conjuguer maternité et carrière professionnelle est très différente selon les catégories sociales.

Quelle offre de soins en AMP : état des lieux ?

Description de l'offre au niveau régional

David SAPINHO, Agence de la biomédecine

En 2007, 104 centres clinico-biologiques ont déclaré une activité de FIV.

La couverture régionale des activités est plutôt homogène pour les activités classiques (FIV, ICSI). Cependant, pour certaines techniques plus spécifiques, comme le don d'ovocytes, l'accueil d'embryons ou la prise en charge en contexte viral, l'hétérogénéité entre les régions s'accroît. Par ailleurs, le temps d'accès aux centres de FIV est plus ou moins long selon les régions

En ce qui concerne les flux des patients entre les régions, ils sont assez peu nombreux en volume et se font dans la plupart des cas dans les régions limitrophes. La région parisienne contribue majoritairement aux flux entrants et la région Poitou-Charentes aux flux sortants.

Cette analyse, basée sur les données d'hospitalisation (PMSI), est incomplète et ne prend pas en compte l'ensemble de l'activité. En effet, une partie de l'activité est déclarée en consultation externe, et n'est pas recensée dans ces bases. De plus, l'échelle régionale peut être limitée pour observer de façon plus précise les mouvements de couples pour l'accès aux soins.

Cette étude apporte des éléments de réflexion sur la répartition régionale de l'offre de soins. Pour la compléter, il serait nécessaire de connaître les disparités en termes d'infertilité et de stratégies de prise en charge au niveau régional. Le registre national des FIV permettra d'avancer sur la caractérisation des patients pris en charge dans les différentes régions. Ceci pourrait être possible grâce au registre national des fécondations *in vitro* que l'Agence a mis en place. Celui-ci permettra d'évaluer plus précisément les taux d'activité des centres, de caractériser les déplacements vers chacun des centres au sein des régions et de prendre en compte les caractéristiques associées aux flux.

De la salle

Comment expliquer que les centres de Paris aient une activité plus intense ?

De la salle

Il semblerait que 30 % des femmes ayant recours à l'AMP en Ile-de-France aient plus de 38 ans.

De la salle

Paris présente pour certaines femmes l'avantage de préserver l'anonymat par rapport à leur milieu immédiat, qui pourra ainsi ignorer qu'elles ont eu recours à l'AMP.

De la salle

Paris est également une des rares régions facilement accessibles à disposer de centres prenant en charge les risques viraux.

Ressources humaines, comment répondre aux nouveaux besoins ?

Docteur Nadine RIBET-REINHART, Agence de la biomédecine

Aujourd'hui, une naissance sur cinq se produit chez une femme de plus de 35 ans. La tendance est à l'augmentation de la moyenne d'âge.

Pour les professionnels, le premier besoin concerne le recueil d'activité de l'ensemble des tentatives.

Dans le domaine du don d'ovocytes, l'offre est insuffisante sur le territoire national. Il faudrait un nombre beaucoup plus important de donneuses. L'offre concernant l'accueil d'embryon est encore plus rare. Ces activités nécessitent du personnel supplémentaire, qu'il s'agisse de personnel médical, de personnel d'écoute et de personnel chargé de l'organisation. Pour ce faire, les budgets supplémentaires nécessaires sont tout à fait raisonnables.

La loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire (HPST), promulguée le 21 juillet 2009, est une loi d'organisation de l'activité de soins. Dans le cadre d'une stratégie de coopération des professionnels de santé, elle permet de réorganiser et de transférer des activités entre professionnels médicaux et paramédicaux. Dès publication de l'arrêté concerné, ces transferts vont pouvoir se faire à l'échelle régionale. Pour ce faire, le centre concerné devra répondre à un besoin de santé au niveau régional et son protocole devra être validé par la Haute autorité de santé. La coopération entre professionnels de santé me semble être une piste importante et prometteuse pour l'avenir.

Il conviendrait également d'impliquer les sages-femmes dans le processus d'AMP. L'article 86 de la loi précitée fait évoluer la profession de sage-femme, dont le rôle s'exerce dorénavant également dans le domaine du suivi gynécologique et de la prévention. Il est regrettable que leur rôle dans l'AMP n'ait pas été reconnu à cette occasion.

Roland CASH, DHOS

Pour résoudre les difficultés issues de la T2A, deux pistes s'offrent à nous. La première consisterait à enrichir la nomenclature des actes médicaux et paramédicaux par CCAM clinique. Il existe une CCAM technique pour les actes techniques. Il est prévu de faire de même pour les activités dites cliniques. Mais il y a peu d'espoir de parvenir à une solution à court terme. L'autre piste pourrait être de prévoir une enveloppe pour les missions d'intérêt général. Néanmoins, cela concerne peu d'activités d'AMP. La DHOS réfléchit actuellement à la création d'un forfait dans le domaine de l'AMP.

La T2A a permis d'identifier les activités, de manière à recalculer le budget hospitalier. Néanmoins, un hôpital peut avoir des activités apparemment en déficit du moment que le budget global reste équilibré.

Dr THEPOT

Lorsque la loi prévoit une nouvelle mission, elle devrait également prévoir les financements nécessaires.

Roland CASH

La loi initiale prévoit que les moyens alloués doivent tenir compte d'un certain nombre de critères d'évolution, dont les effets démographiques, mais la méthode de calcul retenue est impossible à mettre en œuvre en pratique.

De la salle

Je souhaiterais disposer d'une évaluation de ce que rapportent nos activités pour les transmettre à nos directions hospitalières.

Par ailleurs, l'AMP est une technique du point de vue des praticiens. De plus en plus, nous aurons affaire à des pathologies qui nécessiteront des connexions médicales importantes avec d'autres spécialités. La réponse au problème économique ne peut se résumer à davantage de sages-femmes.

De la salle

La coordination et la mise en commun des personnels de santé ont souvent pour but de restreindre le nombre de personnel et les moyens. Ces solutions trouvent vite des limites.

T2A et AMP : existe-t-il des spécificités ?

Yoël SAINSAULIEU, Agence de la biomédecine

Dans les établissements de santé, la prise en charge en FIV se fait exclusivement en ambulatoire et s'inscrit dans la durée. Les actes médicaux techniques sont variés. Ils comprennent des actes de biologie, une prise en charge clinique, d'importantes expertises multidisciplinaires impliquant différentes équipes et l'obligation d'information des couples. Toute cette organisation a une implication sur le mode de financement.

Le bilan pré AMP et le début du cycle sont considérés comme des actes externes. La phase de ponction qui nécessite une hospitalisation, permet d'attribuer à l'hôpital un GHS, c'est-à-dire un tarif d'hospitalisation. L'acte de transfert qui s'ensuit est considéré comme un acte externe.

La T2A est souvent critiquée pour son approche plutôt médico-technique. Les actes relevant du relationnel, de l'expertise ou encore de l'organisation n'ont pas aujourd'hui un financement adéquat alors qu'ils sont relativement chronophages. Les actes de laboratoires sont également insuffisamment financés.

D'après une enquête menée en 2008, 1 330 ETP pratiquent l'AMP aujourd'hui.

Les réunions pluridisciplinaires regroupent les réunions d'inclusion, de transfert, de monitoring de stimulation et de bilan annuel ou mensuel sur l'activité. L'organisation des tentatives est assurée par le personnel administratif et médical. Il est difficile d'estimer le temps passé dans ce domaine. L'information des couples est assurée sous forme d'entretiens individuels ou de réunions collectives. La première partie du parcours est souvent externalisée. Une fois le cycle commencé, les centres se réapproprient la prise en charge du parcours de soin. La comparaison de l'organisation du système de soins entre le secteur public et privé montre que les staffs pluridisciplinaires dédiés à l'expertise des dossiers et des examens médicotechniques sont plus consommateurs de temps humains dans le secteur public. A contrario, les centres privés développent une organisation plus spécialisée autour de la compétence des cliniciens mais également plus standardisée dans la manière de faire. Le suivi des prises en charge est assuré en priorité lors des consultations cliniques alors qu'elle se répartit dans le secteur public entre les consultations des cliniciens, des biologistes et surtout des entretiens assurés par les sages-femmes et le personnel paramédical.

Du point de vue de la tutelle, le financement de l'AMP demeure un enjeu crucial pour les années à venir car comme le répètent couramment les médias aujourd'hui, la natalité se porte bien en France et les avancées de la recherche donnent de nouveaux espoirs aux couples infertiles ou porteurs de pathologies graves. La demande d'assistance à la procréation va donc continuer de compter, ce qui pose la question capitale de son financement. Comment faire évoluer l'allocation des ressources de l'AMP pour assurer sa pérennité ?

Le coût du don d'ovocytes

Docteur Françoise MERLET, Agence de la biomédecine

Il existe une situation de pénurie en France. Un décret de 1996 relatif à la sécurité sanitaire tardivement modifié et la promotion réservée du don de gamète au ministère ont fortement freiné le développement de l'activité, qui pourtant s'avérait prometteur. L'alerte a été donnée par les professionnels en 2005.

Chaque année, les centres reçoivent 500 à 700 nouvelles demandes de couples. La liste d'attente comprend plus de 1 300 femmes. Le délai d'attente est de 24 mois en moyenne mais peut atteindre 5 ans.

Les professionnels pointent l'insuffisance de moyens et les équipes sont massivement découragées.

L'insuffisance de l'offre en France entraîne le déplacement de nombreux couples français dans les pays étrangers, où les législations sont inexistantes, différentes ou mal appliquées. Ce phénomène de « tourisme procréatif » est encore aggravé par le principe communautaire de libre circulation des patients au sein de l'Union européenne pour bénéficier de soins transfrontaliers qui devrait être encore renforcé. Par exemple il ne sera plus nécessaire de justifier d'un délai d'attente important en France pour obtenir le remboursement de ces soins délivrés à l'étranger.

Le don d'ovocyte est une pratique lucrative dans certains pays. Le coût supporté par les couples, variable de 3 000 à 12 000 euros selon les destinations et les circuits, comprend la compensation de la donneuse et la rétribution des établissements privés. L'Assurance-maladie prend en charge, au moins en partie, le coût de ces soins, dès lors que les couples répondent aux critères de prise en charge retenus par celle-ci et après entente préalable. Il faut y ajouter le coût pour l'assurance maladie des bilans et des traitements préalables à l'AMP qui sont réalisés en France et bien souvent du traitement de la donneuse stimulée à l'étranger..

Lorsque le don est réalisé en France, les donneuses avancent les frais de déplacement, d'hébergement et de soins ambulatoires ainsi que les éventuelles pertes de salaires. L'obligation légale de neutralité financière totale pour le don est diversement appliquée. Cela constitue un manque de respect vis-à-vis des donneuses et décourage le don d'ovocytes.

En revanche, à l'étranger, les donneuses sont rémunérées ou indemnisées. En effet, au niveau européen, la notion de compensation est tolérée au travers d'un forfait visant à indemniser les frais occasionnés et les inconvénients en termes de temps et d'efforts fournis, qui s'apparente dans certaines situations à une rémunération cachée.

La prise en charge médicale de la receveuse à l'étranger peut dépendre de ses ressources personnelles, car en effet, la qualité et la sécurité des soins délivrés ainsi que le coût de l'AMP avec don d'ovocytes dépendent largement de la destination choisie.

Jean-Pierre COMPLAIN

Il existe un ostracisme vis-à-vis des centres privés qui veulent développer une activité de don d'ovocytes.

Joëlle BELAISCH-ALLART

Je suis favorable à ce que des centres privés proposent du don d'ovocytes mais je ne suis pas certaine que cela résoudra tous les problèmes.

François THEPOT

Il convient d'agir auprès des parlementaires pour modifier la loi.

Organisation sanitaire : les SROS et l'AMP, **exemples régionaux**

Docteur Pierre BLAISE, DRASS Pays de la Loire

La demande d'AMP va croissante. De leur côté, les équipes cliniques et les laboratoires souhaitent développer leur activité et leur attractivité.

En réponse à ce besoin de développement, se pose la question de la répartition de l'offre. Pour pratiquer l'AMP, les praticiens doivent être agréés par l'Agence de la biomédecine. L'activité est également soumise à des autorisations délivrées par l'ARH aujourd'hui et l'ARS demain. Ces autorisations visent à assurer la qualité et la pertinence de la répartition de l'offre et à vérifier la conformité aux normes techniques de fonctionnement. Les autorisations sont limitées dans le temps et soumises à renouvellement.

La demande d'autorisation se fait au travers d'un dossier présentant les activités, les moyens et les objectifs visés. Le dossier est instruit par l'ARH. L'Agence de biomédecine ainsi que les médecins inspecteurs secondés par les pharmaciens inspecteurs donnent leur avis concernant la conformité aux normes techniques de fonctionnement et aux préconisations du SROS. Le CROS émet un avis. En cas de renouvellement d'autorisation, un rapport d'évaluation est joint au dossier. L'avis du CROS n'est alors pas requis.

Le SROS est l'outil de planification régionale de l'offre de soins. Il propose un état des lieux, un diagnostic et des préconisations, par thème et par territoire. Il fixe pour cinq ans le paysage de l'offre de soins et son développement. Le SROS crée un environnement permettant de réduire l'incertitude entre les acteurs et réduit la compétition entre ces derniers. Il optimise le compromis entre proximité, accessibilité, sécurité, qualité, efficacité et efficience dans l'intérêt des couples.

Le SROS est piloté par l'ARH. Des questions se posent en matière d'appréciation de performance des équipes, de critères de qualité, de répartition géographique, d'évaluation des besoins, d'anticipation du débat sociétal et d'étendue du périmètre.

Malgré le fait que les contraintes imposées par le SROS (encadrement du développement des activités, figer la répartition territoriale et manque de souplesse), il favorise une stabilité du paysage pour permettre aux acteurs de se développer et un temps d'élaboration participatif, dont la qualité va déterminer la pertinence du SROS.

Docteur Géraldine JANODY, DRASS Rhône-Alpes

La périnatalité a fait partie de la révision du SROS 3 engagée avant que n'y soient intégrés l'AMP et le DPN. L'ARH nous a demandé d'élaborer un volet spécifique pour ces deux activités et, pour ce faire, de suivre la procédure habituelle d'élaboration d'un SROS.

Les réflexions ont porté sur les activités cliniques et biologiques, le maintien et l'amélioration de l'offre régionale sur l'ensemble du territoire, le regroupement de certaines équipes pour

assurer la continuité des soins, la stimulation ovarienne et les moyens d'éviter les grossesses multiples et les sources de prématurité.

Pour les professionnels, il fallait conforter le dispositif actuel tout en visant l'amélioration de la prise en charge individuelle des patients, améliorer l'utilisation des moyens disponibles et maintenir une accessibilité suffisante.

Le constat du groupe de travail est que l'offre régionale comporte l'ensemble des activités et des agréments, des compétences qu'il est important de maintenir. L'offre est diversifiée répartie sur des structures publiques et privées, CHU et non CHU. Toutefois, une certaine fragilité est notée car certaines autorisations ne reposent que sur l'agrément d'un seul praticien. Il importe de conforter le dispositif actuel tout en visant à l'amélioration de la prise en charge individuelle des patients, d'assurer une meilleure utilisation des moyens disponibles et de maintenir une accessibilité suffisante.

Les objectifs opérationnels déclinés étaient les suivants :

- l'amélioration de l'organisation territoriale ;
- l'amélioration de l'efficacité, la conservation des compétences régionales et la consolidation des autorisations ;
- l'anticipation des évolutions techniques prévisibles ;
- l'amélioration de la prise en charge psychologique ;
- la prévention information ;
- la qualité, la sécurité des soins et l'évaluation.

L'ARH a considéré que notre SROS, valable jusqu'en 2012, était d'excellente qualité. Pour autant, rien n'a changé.

Table ronde

Evaluation : les registres

L'expérience allemande

Docteur Klaus BÜHLER, Center for Gynaecology, Endocrinology and Reproductive Medicine, Langenhagen, Allemagne

Depuis plus de 25 ans, l'Allemagne collecte systématiquement les données de PMA au sein du registre DIR (Deutsches IVF Register). Dans un souci de transparence vis-à-vis du public, tous les gynécologues spécialisés en médecine de reproduction participant au registre établissent un rapport annuel d'activité. Ce rapport est publié sur Internet. En 1998, le Conseil national de l'Ordre des médecins a recommandé que la participation au DIR soit rendue obligatoire.

Le registre a été réorganisé en 1996. Depuis lors, le recueil des données se fait uniquement par voie électronique, cycle par cycle et de façon prospective. Ainsi, chaque cycle débuté est enregistré dans un délai maximum de sept jours. Plus de 90 % des cycles avec ponction sont prospectivement collectés. Toutes les données sont contrôlées en ligne. Les interactions entre le DIR et les centres se font en temps réel. Chaque centre reçoit quatre fois par an un rapport sur son activité dans le registre.

En 2004, le gouvernement allemand a réduit le nombre de cycles remboursés par la caisse de l'assurance maladie de 4 à 3. Depuis cette date, 50% des dépenses engagées pour un cycle de FIV sont à la charge des couples. Ainsi le nombre de cycles enregistrés est passé de 105 854 en 2003 à 59 448 en 2004. Quant au nombre d'embryons transférés, le cadre juridique est très restrictive en Allemagne. Par exemple le nombre des embryons évolutifs par cycle est limité au nombre d'embryons prévus pour le transfert et est au maximum de 3.

En 2008, 120 des 121 centres en 2008 ont fait parvenir leurs données. Depuis la réorganisation, plus de 800 000 cycles et 130 000 naissances ont été enregistrés.

La collecte des données permet d'obtenir des statistiques pertinentes. Le registre est un instrument approprié et applicable pour une meilleure prise en charge des couples en PMA.

Perspectives du registre en France

Docteur T. SHOJAEI

L'Agence de biomédecine a pour mission de suivre qualitativement et quantitativement les activités cliniques et biologiques d'AMP.

Les objectifs de ce registre sont de décrire de façon exhaustive les activités de FIV en France et

d'en évaluer les résultats, en tenant compte de l'ensemble des facteurs liés au couple (âge, consommation de tabac, type d'infécondité,), aux stratégies de prise en charge dans les centres

(nombre d'embryons transférés, ...) et enfin à la tentative elle-même (rang de la tentative, origine de gamètes, technique utilisée, qualité des embryons transférés...). Il a également pour objectif d'évaluer les conséquences de la FIV sur la santé des personnes qui y ont recours et des enfants qui en sont issus. Ce registre est un registre épidémiologique. Il est nominatif (au préalable l'accord de couples est demandé). Il permet de suivre une patiente même en cas de changement de centre. Dans le cas où les couples ne sont pas d'accord pour une transmission nominative de leurs données, les données sont transmises mais de façon anonyme.

Le recueil des données se fait par la transmission des données de FIV depuis les centres de FIV vers l'Agence par l'intermédiaire d'un portail informatique sécurisé. Ce recueil est basé sur des données issues de trois fiches. Une fois les informations parvenues à l'Agence de biomédecine, un contrôle qualité des données est effectué. Les données sont ensuite analysées.

L'Agence s'oriente dans quatre directions dans les années à venir :

- l'amélioration de la qualité et de l'exhaustivité des données en provenance des centres qui n'est aujourd'hui pas suffisante ;
- une exploitation plus fine des données ;
- une réflexion autour des méthodes d'évaluation des centres d'AMP : création d'une moyenne nationale qui tiendrait compte des variabilités liés aux couples, mais aussi aux stratégies de prise en charge dans les centres. Cela permettrait aux centres AMP de se comparer à cette moyenne et de rechercher les causes des éventuels écarts et de s'améliorer ;
- l'évaluation des conséquences de la FIV par le croisement des données avec d'autres bases de données.

L'outil dont nous disposons est solide et l'avenir est par conséquent prometteur.

Données européennes : comment interpréter les résultats ?

Docteur Jacques de MOUZON, Inserm

Il existe des différences majeures entre les pays européens en termes de taux de succès de l'AMP. Il existe également d'importantes différences en termes de définitions. Un effort particulier doit être mené pour homogénéiser les définitions au niveau international.

La qualité des registres est elle aussi problématique. Ces derniers devraient être exhaustifs et de bonne qualité. Par ailleurs, certains registres recueillent des résumés d'activités, alors que d'autres des données individuelles. Le mode d'enregistrement individuel donne de meilleurs résultats que le mode d'enregistrement sur résumé d'activité.

Il existe aussi de grandes variations dans les caractéristiques des couples traités et dans la pratique des centres. Cette variabilité doit impérativement être prise en compte dans l'évaluation de la signification des résultats.

L'analyse méthodologique plaide pour l'utilisation d'un taux d'accouchements par cycle initié, supposant donc de mettre en place un système efficace de collecte de ces cycles, ainsi que pour la prise en compte des grossesses multiples.

Cependant, les professionnels ne doivent pas se contenter de ces explications car, au-delà des pistes méthodologiques, il existe aussi certainement d'autres sources de variabilité, comme le montre la variabilité des résultats des centres d'un même pays. Cette variabilité peut être liée à de nombreux facteurs, comme les moyens techniques et financiers mis à la disposition des centres, mais aussi la formation et le souci de l'excellence. Enfin, pour être en mesure de mieux juger des différences entre pays, il conviendrait de disposer de populations de références relativement larges de façon à lisser les différences liées aux sélections. Il faut également garder un œil critique sur les résultats.

De la salle

Le site Internet du registre allemand permet-il d'accéder aux résultats centre par centre ? Les centres sont-ils aidés financièrement pour transmettre les données ?

Dr BÜHLER

Il est possible d'accéder aux données des centres, mais de manière anonyme. Néanmoins, en interne, les statisticiens ont développé une clé qui permet de suivre les patients. Expliquer, on ne comprend pas Les registres sont organisés et financés par les médecins eux-mêmes constitués en société savante (avec l'aide de l'industrie pharmaceutique). Cela permet aux professionnels d'avoir un certain contrôle sur le fonctionnement du registre.

Dr MERLET

Existe-t-il un dispositif de suivi des enfants ?

Dr BÜHLER

Ce dispositif n'est pas encore bien développé. Quelques centres ont des données sur l'état de santé des enfants à la naissance. Cependant, il n'existe pas de suivi d'enfants issus de FIV au sens propre du terme.

De la salle

Un dispositif de suivi des enfants est-il prévu en France ?

Dr SHOJAEI

Il existe un projet de croisement anonymisé des données du registre FIV avec d'autres bases médico-administratives telles que celles de l'Assurance-maladie ou des données des PMSI afin de voir si ces enfants seraient plus fréquemment hospitalisés et plus consommateurs de médicaments et de soins qu'une population générale témoin.

Par ailleurs, dans le registre, peuvent être signalées les éventuelles malformations à la naissance et jusqu'au 8^{ème} jour.

De la salle

Cela signifie que l'on s'intéresse surtout aux pathologies. Or, le suivi des enfants concerne aussi la croissance, le développement scolaire, etc.

Outil qualité : AMP Vigilance - Evénements indésirables : quel bénéfice pour la sécurité des soins ?

Docteur Ann PARIENTE-KHAYAT, Agence de la biomédecine

L'AMP vigilance est une nouvelle vigilance sanitaire réglementée et mise en place récemment. Il s'agit d'un système de surveillance des événements indésirables portant sur les gamètes, les tissus germinaux et les embryons. Il se situe dans le cadre de la loi de bioéthique de 2004 et des directives européennes de 2004 et 2006 transposées par le décret du 19 juin 2008.

La loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire (HPST) de 2009 renforce ce dispositif en prévoyant des obligations pour les établissements de santé concernant la gestion, la prévention et la lutte contre les événements indésirables.

Un correspondant local d'AMP Vigilance doit être désigné dans chaque établissement. Il doit signaler à l'Agence de la biomédecine tous les événements indésirables qui lui sont rapportés par les professionnels. Il participe aux investigations et si besoin, il informe les correspondants des autres vigilances sanitaires. Enfin, la personne responsable des centres d'AMP a aussi un rôle en matière d'AMP vigilance puisqu'elle doit faciliter l'accès aux données et s'assurer que les données ont bien été transmises à l'Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine a un rôle de recueil des événements indésirables, d'évaluation des informations recueillies et un rôle d'alerte. Un rapport annuel d'AMP vigilance est établi par l'Agence de la biomédecine pour le Ministre en charge de la santé et la Commission européenne. Ce rapport doit être approuvé par les membres de la Commission nationale d'AMP Vigilance qui sera mise en place prochainement.

Lorsque l'Agence de biomédecine reçoit un événement indésirable, elle réalise une expertise interne et, si besoin, sollicite l'expertise du groupe de travail AMP vigilance.

De février 2007 à août 2009, l'Agence a reçu 420 déclarations, dont 80 % d'événements graves.

Une application informatique sera mise en place début 2010 pour une gestion décentralisée des déclarations par les centres d'AMP voire dans un second temps un accès pour chaque ARS à des données agrégées pour sa région. La coordination avec les autres systèmes de vigilance sanitaire doit également se mettre en place. Il est enfin prévu de participer au projet européen SOHO.

De la salle

Pour faciliter les déclarations, il conviendrait de mettre en place un seul guichet dans chaque établissement. Le correspondant chargé de la Vigilance transmettrait ensuite la déclaration auprès du registre adéquat.

Dr PARIENTE-KHAYAT

Une coordination s'avère en effet nécessaire au niveau des établissements et également au niveau national, à décliner et adapter en fonction de l'établissement de santé.

Dr EPELBOIN

Il conviendra de répéter régulièrement aux professionnels de santé qu'ils ont l'obligation de déclarer les événements indésirables.

Dr PARIENTE-KHAYAT

Les centres ne devront pas craindre la stigmatisation. Les données doivent être rapportées au niveau d'activité du centre. On s'inscrit dans une démarche d'amélioration des pratiques.

De la salle

Le registre AMP Vigilance permet d'améliorer le système qualitatif général. Mais lorsque se posent des questions de sécurité sanitaire, il convient d'utiliser le système classique d'obligation de déclaration d'incident sanitaire, pour lequel le préfet est compétent.

Session 6 : Organes / tissus

*Modérateurs : Professeur Jean-Paul VERNANT, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Sophie LUCAS, AFSSAPS*

Les protocoles dérogatoires de greffe (VHB, VHC)

Contexte et enjeux

Docteur Hervé CREUSVAUX, Agence de la biomédecine

Le déséquilibre entre la demande croissante de greffons et une offre insuffisante ne cesse d'augmenter. Ainsi, près de 400 patients décèdent chaque année par manque de greffons, dont 200 pour le rein. Parallèlement, la population des donneurs vieillit et le risque qu'ils soient porteurs de pathologies chroniques est d'autant plus important.

Un recours à des donneurs dits « à critères élargis », notamment ceux qui ont été en contact avec le VHB ou le VHC, a donc été envisagé. Parallèlement, la prévention et la prise en charge des patients ont considérablement progressé.

Le décret du 9 octobre 1997 autorisait le recours à ce type de donneurs dans le seul cas d'urgences vitales, pour les cœurs, foies et poumons. Celui du 21 décembre 2005 a élargi le périmètre des dérogations et permis ainsi d'y inclure les reins. Vingt protocoles dérogatoires ont été mis en œuvre pour les greffes issues de donneurs porteurs du VHB et quatre dans le cas des donneurs porteurs du VHC.

L'Agence de la biomédecine vient de terminer son rapport d'évaluation qui sera transmis à l'AFSSaPS. Sur la base des résultats de cette évaluation, un nouveau décret encadrant le recours à ce type de donneurs d'organes sera élaboré en 2010.

Sophie LUCAS

Comment les cliniciens ont-ils appréhendé ce nouveau type de greffon ?

Dr CREUSVAUX

Les équipes ont été associées à l'élaboration des protocoles par l'Agence. Le travail de recueil de données a demandé un effort très lourd à tous. Cependant, aucune étude prospective aussi importante n'ayant encore été menée dans le monde, les résultats sont extrêmement intéressants et seront publiés.

Dr MARTINACHE

Les tissus ont été exclus des protocoles. Nous devons pourtant connaître le niveau de risque afin de savoir s'il est possible de les prélever.

Sophie LUCAS

Ils ont été exclus des protocoles dérogatoires déjà très lourds car, contrairement aux organes, ils peuvent être conservés. Effectivement, une étude est également nécessaire.

Résultats dans le cadre de la greffe rénale

Professeur Lionel ROSTAING, CHU Rangueil, Toulouse

Si l'utilisation de donneur anti-HBc (+) en greffe rénale peut faire débat, elle mérite d'être pratiquée, en raison de la pénurie de greffons.

L'étude prospective menée par l'Agence de la biomédecine s'est déroulée de janvier 2006 à octobre 2008.

Le protocole VHB

293 donneurs possédant le marqueur anti-HBc (+) ont été prélevés, soit 6 % du total des donneurs. 80 % d'entre eux avaient des anticorps anti-HBs (+). Les receveurs devaient être immunisés contre le VHB, avoir été informés et donner un consentement écrit. Les patients acceptant ce type de greffe dérogatoire restent minoritaires. Ils ont été appariés à un groupe témoin constitué de patients greffés à la même époque et par la même équipe, avec des greffons anti-HBc (-).

Chez un des patients ayant bénéficié d'une greffe dérogatoire, un antigène HBs est apparu, alors qu'il possédait, ainsi que le donneur, des anticorps anti HBc (+) et anti-HBs (+). Il est banal qu'un transplanté rénal voit son infection réactivée à la suite d'une transplantation et ce résultat n'est pas alarmant. Quant aux anticorps anti-HBc, ils sont apparus chez dix-sept patients, parfois de façon transitoire, de façon asymptomatique, avec un bilan hépatique normal à l'exception d'un cas lié à la pathologie sous-jacente du receveur.

Le protocole VHC

Huit donneurs possédant des anticorps anti-VHC (+) ont permis de greffer quatre patients qui devaient posséder des anticorps anti-VHC et une PCR positive datant de moins de six mois dans Cristal. Après avoir été informés, un consentement écrit leur était demandé. Ils ont été appariés à un groupe de trois receveurs présentant les mêmes caractéristiques cliniques qu'eux mais pour lesquels les donneurs avaient des anticorps anti-VHC (-).

Dans deux cas, le génotype du patient s'est modifié au profit de celui du donneur, moins virulent. Quant aux bilans hépatiques, ils étaient comparables à ceux des receveurs témoins.

Conclusion

Le statut du donneur n'impacte pas la survie du receveur. Quant au développement de la maladie, il est comparable chez les patients ayant bénéficié du protocole dérogatoire et dans les groupes témoins.

Résultats dans le cadre de la greffe hépatique

Christophe DUVOUX, Hôpital Henri Mondor, Créteil

L'accroissement de la pénurie de greffons hépatiques justifie l'augmentation des ressources en transplantation par l'utilisation de donneurs ayant notamment été exposés aux virus des hépatites B et C.

Le risque de transmission du VHB varie en fonction du degré d'immunisation des receveurs. Pour chaque profil, des prophylaxies spécifiques ont été imaginées. Quant aux patients ayant reçu un greffon exposé au VHC, la maladie survient systématiquement au cours des cinq ans suivant la transplantation, sans conséquence particulière sur des receveurs déjà infectés auparavant.

Lors de l'étude prospective réalisée entre janvier 2006 et octobre 2008, les patients devaient fournir un consentement éclairé et ils étaient comparés à des receveurs témoins recevant des foies non infectés.

Le protocole VHB

135 transplantations dérogatoires, soit 5 % du total des greffes hépatiques ont eu lieu. 80 % des greffons avaient des anticorps anti-HBs. A court et moyen termes, l'utilisation d'un greffon viro-exposé n'a eu aucune conséquence sur la survie du greffon ou du patient, lorsque ce dernier était protégé. Ce résultat a été confirmé par une analyse multivariée.

Trois receveurs naïfs ont cependant contracté l'hépatite B, la raison étant un non respect des modalités des protocoles. Un échec vaccinal avait été observé chez deux d'entre eux. Par ailleurs, l'apparition d'anticorps anti-HBc est survenue chez 17 patients, naïfs ou vaccinés, malgré la prévention. La cause reste à déterminer.

Le protocole VHC

Huit greffons hépatiques ont été implantés. Aucune conséquence fonctionnelle n'a été observée au niveau du greffon et les receveurs sont tous en vie. Dans trois cas, le receveur a adopté le génotype du donneur. Les génotypes 2a et 3a, plus résistants au traitement, devront être exclus de ce protocole.

Conclusion

Ces protocoles ont permis d'augmenter de 5 % le nombre total des greffes hépatiques. Les résultats sont positifs pour l'avenir.

Résultats et spécificité dans le cadre de la greffe de CSH

Docteur Catherine FAUCHER, Agence de la biomédecine

L'utilisation de cellules souches hématopoïétiques émanant de donneurs ayant été en contact avec les virus des hépatites B ou C est intéressante, dans la mesure où la compatibilité HLA avec le receveur, difficile à trouver, peut exister.

Cette étude a inclus tous les receveurs greffés entre le 1^{er} janvier et le 30 avril 2008. Un suivi minimal d'un an des patients greffés devait en effet être assuré. L'objectif consistait à estimer les risques de transmission et à évaluer la sévérité de l'évolution de la maladie dans les cas où elle se déclarait. Au total, 61 allogreffes ont été réalisées.

L'étude a montré que la sortie du protocole dérogatoire se justifie dans le cas des donneurs guéris ou lorsque le greffon d'un donneur contact ou infecté est transplanté sur un patient de même profil. Dans ce cas, la charge virale doit néanmoins être surveillée. Le faible nombre de greffes réalisées à partir de donneurs infectés par le VHC ne permet pas de tirer des conclusions.

Enseignements et recommandations pour le suivi

Docteur Dominique CHALLINE, Hôpital Henri Mondor, Créteil

La détection des marqueurs permet de savoir si un patient a été en contact avec les virus des hépatites B et C, s'il est malade ou guéri, s'il a été vacciné ou non. C'est pourquoi leur recherche doit être systématique avant d'envisager une greffe dans le cadre des protocoles dérogatoires.

Les protocoles dérogatoires VHB concernant les organes sont parfaitement évaluables et des recommandations peuvent être émises.

Il semble que ces greffes doivent être poursuivies en respectant certaines règles, car elles permettent l'élargissement du *pool* de donneurs. Ces règles sont les suivantes.

- Les candidats naïfs doivent être vaccinés contre le VHB.
- Le bilan des greffons doit être complété par la détection et la numération des génomes viraux.
- Le génotype du receveur doit être détecté dans le cas des greffes hépatiques.
- Un sérotypage du donneur permet de distinguer un génotype de type 1 des autres dans le cas des greffes hépatiques.
- Un suivi régulier de la quantification de l'ARN viral du receveur est souhaitable pendant l'année qui suit la transplantation.
- Les échantillons du donneur et du receveur doivent être conservés avant et après la greffe.

Dans le cas des protocoles VHC dans leur ensemble et VHB pour les CSH, les données quantitatives sont insuffisantes pour émettre des recommandations. Néanmoins, il est souhaitable de pouvoir recourir aux greffons dérogatoires en raison des pénuries et de résultats encourageants.

*Modérateurs : Docteur Anita GUARINOS, Agence de la biomédecine
Docteur Alain TENAILLON, Conseil d'orientation, Agence de la biomédecine*

Table ronde **Evaluation des pratiques professionnelles**

Enjeux, concept, mise en œuvre

Dr Bruno BALLY, HAS

Ainsi qu'elle est définie dans le décret de 2005, l'EPP est l'analyse des pratiques professionnelles en référence à des recommandations, selon une méthode élaborée par l'HAS incluant la mise en œuvre et le suivi d'actions permettant de les améliorer.

La loi HPST du 21 juillet 2009 comprend deux modifications majeures. Introduisant le DPC, elle associe à l'EPP le perfectionnement des connaissances, la prise en compte des priorités de santé publiques et la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Par ailleurs, alors que l'EPP ne s'adressait qu'aux médecins, la totalité des personnels de santé est maintenant concernée. Les modalités de mise en œuvre de cette loi seront connues lors de la parution des 150 textes d'application, au cours des prochains mois.

Plusieurs études dans le monde ont montré que la simple diffusion de recommandations écrites avait un impact faible sur l'évolution des pratiques. Les répercussions sur la prise en charge des patients peuvent être graves.

Nous devons donc évaluer nos pratiques, mesurer les écarts par rapport aux diverses recommandations, envisager des plans d'action et en mesurer l'efficacité, en utilisant des méthodes et des outils adaptés à nos activités spécifiques, selon un cycle d'amélioration de la qualité.

Expérience d'un organisme agréé : l'A2SN

Pr Maurice LAVILLE, HCL

La mise en place de l'EPP a conduit les spécialités à s'organiser en collèges regroupant des sociétés savantes pour les aspects scientifiques et des syndicats professionnels pour la prise en compte de la diversité des conditions opérationnelles de pratiques. Telle a été la démarche des néphrologues.

Plusieurs initiatives ont déjà été prises. L'une, sur la maladie chronique au stade 3, a permis, grâce au remplissage de questionnaires, de relever des indicateurs simples et d'évaluer les pratiques. La mise en place d'une formation a été suivie d'une nouvelle évaluation qui a montré une amélioration significative. Pour les malades en stades 4 et 5, un dossier informatisé partagé par toutes les disciplines et structures concernées a été créé et un retour d'information permettra à chacun de progresser. Les revues de morbi-mortalité sont également de nature à mobiliser et stimuler l'ensemble des acteurs, dans le cadre de la dialyse

ou lors de l'analyse des causes de décès précoces après une transplantation. Elle permet, dans un esprit constructif, d'analyser des dysfonctionnements et d'imaginer des solutions. La communication entre les équipes doit être favorisée.

Registre REIN et EPP, quelles interactions ?

Dr Christian JACQUELINET, Agence de la biomédecine

Parmi les objectifs du registre REIN, figurent notamment l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des soins au regard des recommandations de bonnes pratiques et la promotion du développement de la recherche sur l'insuffisance rénale chronique.

Bien que centré sur les malades et non sur les pratiques en tant que telles, il peut néanmoins concourir à l'EPP. En contact étroit avec l'A2SN, qui a dénombré une cinquantaine de recommandations nationales et internationales, il est à l'écoute de ses besoins et peut lui fournir de précieuses informations dans le cadre du DPC.

De très nombreux indicateurs sur les malades, leurs modalités de prise en charge et leurs traitements permettent une observation macroscopique de leur trajectoire et peuvent être fournis par région. Les nombreuses données du registre REIN peuvent notamment contribuer à l'étude des déterminants des variations observées sur des pratiques ou sur des résultats, afin de les utiliser comme variables d'ajustement dans des études s'appuyant sur des méthodes comparatives.

EPP en AMP, des progrès sont possibles

Pr Philippe MERVIEL, CHU AMIENS

Dès 2004, six centres d'assistance médicale à la procréation en Picardie et dans le Pas-de-Calais se sont regroupés en réseau sous l'impulsion du CHU d'Amiens, avec l'objectif d'améliorer le taux de grossesse.

Le taux de grossesse des patientes de moins de 35 ans (les top tentatives) a été défini comme indicateur de performance et suivi régulièrement depuis 2006 avec l'utilisation de paramètres ciblés à toutes les étapes, cliniques et biologiques. La mise en œuvre d'actions adaptées impliquant l'ensemble des intervenants, médecins, internes et techniciens, a permis d'augmenter ce taux de 27 % en 2006 à 60 % en 2009.

Ce progrès a impacté l'ensemble de l'activité des équipes, avec un taux de grossesse global de 34,9 % en 2009, toutes indications confondues et quel que soit l'âge des patientes.

Donor Action, un outil EPP livré clés en main

Dr Patrick JAMBOU, CHU NICE

Donor Action est un programme en réseau, destiné à améliorer la prise en charge de sujets en état de mort encéphalique en vue d'un prélèvement.

Les référentiels de prise en charge et d'abord des proches existent, avec des recommandations. Le maillon faible de la chaîne est souvent constitué par les équipes de réanimation qui connaissent mal l'activité et la perçoivent comme une charge de travail supplémentaire.

Donor Action propose deux enquêtes basées sur des questionnaires simples et anonymes, destinés à l'ensemble des personnels concernés, dans une unité ou un établissement. Le premier permet de recueillir leurs perceptions et attitudes. Le second constitue une étude rétrospective des décès. La comparaison avec les dossiers médicaux des patients décédés permet de mesurer les écarts entre le nombre de donneurs potentiels et la réalité des prélèvements.

Donor Action propose l'édition de rapports permettant l'établissement d'un diagnostic conduisant à la mise en place d'actions correctives. L'évaluation continue des pratiques permet la mesure de l'efficacité des actions mises en œuvre.

Dès 2010, Donor Action s'appellera Cristal Action.

Evaluation à trois ans d'un chemin clinique chez le patient greffé rénal

Dr Geneviève ROBLES et Nadine DESHORMIERE

En 2006, la direction du CHU de Montpellier a demandé au Professeur Mourad d'abaisser la DMS (Durée Moyenne de Séjour) de ses patients de 23 jours à 19 (moyenne nationale). Une démarche d'EPP a donc été mise en place.

Impliquant l'ensemble de l'équipe, elle a consisté à définir un chemin clinique idéal, de la prise en charge post-opératoire immédiate des patients à leur sortie de l'établissement. Une analyse détaillée de l'ensemble des pratiques à chaque étape du parcours du patient a permis de déterminer plusieurs dysfonctionnements.

Les actions correctives initiées (mise en place de protocoles, formalisation et traçabilité de l'éducation thérapeutique) ont abouti à une DMS moyenne de 16 jours en 2009, avec une médiane à 14 jours. Les causes de dépassement ont été analysées en 2009 et une attention particulière sera portée en 2010 aux malades dont la DMS dépasse cette moyenne.

Dr TENAILLON

Le travail d'évaluation des pratiques n'est pas perdu et s'inscrit dans la philosophie de la nouvelle loi.

Selon quels critères les évaluations seront-elles valorisées individuellement et collectivement ?

Bruno BALLY

Les modalités pratiques ne sont pas encore connues. Dans le secteur public, le pourcentage des rémunérations qui était consacré à la FMC devrait être consacré au DPC.

Dr GUARINOS

Dans les hôpitaux, le budget prévu à la FMC (1 % de la masse salariale médicale pour les établissements non CHU et 0,75 % pour les CHU) n'était pas toujours octroyé et je crains que la situation soit la même à l'avenir.

Pr MERVIEL (à Geneviève ROBLES)

Un rajeunissement des greffés pourrait-il avoir contribué à l'amélioration de la DMS ?

Dr ROBLES

L'âge n'a pas eu d'impact. Quant au nombre de transplantations par patient, il a augmenté et cela confirme encore nos progrès. Nous avons montré qu'il était possible, à travers une injonction médico-économique, d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients.

Dr TENAILLON

Toutes les expériences présentées montrent que beaucoup de temps a été nécessaire. Est-il envisageable de simplifier les méthodes ?

Pr MERVIEL

Ce temps n'a pas été perdu et, sans moyens supplémentaires, nous avons obtenu une meilleure cohésion des équipes et avons tous progressé dans nos pratiques.

Dr TENAILLON

Avec de la bonne volonté, l'EPP s'intègre donc bien au quotidien des équipes.

Pr LAVILLE

Il est important de définir les critères de manière consensuelle et de mettre en place le recueil d'informations afin qu'il soit d'un accès facile dans l'avenir.

Dr GUARINOS

Les présentations nous ont montré que l'EPP peut être mise en œuvre. Le recours à des réseaux permet de déployer les moyens et d'être plus efficaces.

Session 7 : Registre France Greffe de Moelle

Gestion et prévention des donneurs « perdus de vue »

Docteur E. MARRY, Agence de la biomédecine

L'une des problématiques essentielles du Registre FGM consiste à assurer la traçabilité des donneurs, afin de les retrouver à temps et dans les meilleurs délais. L'efficacité des recherches dépend cependant de la qualité des données saisies, à laquelle il importe de sensibiliser régulièrement l'ensemble des acteurs.

Pour améliorer la traçabilité des donneurs, l'Agence mise :

sur la création d'un site Internet dédié aux donneurs inscrits ; sur les téléphones portables des donneurs, grâce à l'envoi régulier de SMS dont les messages restent à définir ; sur leurs adresses emails, par l'envoi de newsletters et d'une communication régulière.

Depuis septembre 2009, il est possible de demander son inscription sur le Registre FGM directement sur le site Internet dondemoelleosseuse.fr. Ce processus permet de réduire les délais entre la convocation du donneur et son inscription effective.

Afin de rappeler à chaque donneur qu'il est inscrit sur le Registre national et ainsi de faciliter la transmission des changements d'adresse, il est prévu d'envoyer l'an prochain une carte de donneur à chaque donneur de moelle osseuse inscrit, qui contiendra les coordonnées de la personne sans mentionner de données confidentielles.

En 2010, sera développé le site Internet dédié aux donneurs inscrits, accessible par un mot de passe généré automatiquement en fonction du code d'inscription de chaque donneur. Ce site Internet contiendra des informations spécifiques et actualisées, qui permettront de garder le contact avec les inscrits tant qu'ils ne sont pas appelés, et d'actualiser soi-même ses coordonnées. L'envoi de *newsletters* et de messages SMS poursuit un même objectif de proximité. Il s'agit de fidéliser et fédérer les donneurs potentiels et de les aider à se sentir en permanence parties prenantes.

Une autre piste consisterait à explorer les possibilités offertes par les réseaux sociaux sur Internet, voire à créer un réseau de donneurs.

En conclusion, ces outils devraient permettre d'améliorer la qualité et la réactivité dans les recherches.

Nouvelles stratégies de recrutement des donneurs de CSH

Lucie RANSON, Agence de la biomédecine

Toute personne souhaitant devenir donneur envoie une demande d'inscription, transmise aux centres de donneurs. Après avoir rempli un premier questionnaire, destiné à écarter les contre-indications médicales majeures, ces personnes passent un entretien médical et de motivation, avant de procéder à l'inscription finale. Depuis 2009, il est possible de faire une demande d'inscription en ligne.

En complément, l'Agence de la biomédecine développe des projets pilotes de recrutement actif. Après une campagne d'information appuyée sur de l'affichage et sur un réseau d'acteurs (associations, écoles, universités, mairie), une session de recrutement est organisée dans un lieu autre qu'un centre donneur, avec la possibilité d'effectuer l'ensemble des démarches d'inscription nécessaires en une fois. Environ 300 inscriptions ont ainsi été enregistrées en 2009.

L'Agence de la biomédecine s'interroge sur la compatibilité de telles actions avec l'engagement que représente le don de moelle, le but étant d'éviter les défections de donneurs. De nombreux modes de recrutement sont cependant en cours d'étude : par exemple la possibilité d'organiser des campagnes d'information dans les centres commerciaux, pendant une durée de trois semaines, à l'issue desquelles serait organisée une session de recrutement. De telles opérations nécessitent un travail de fond qui mobilise beaucoup d'énergie. L'objectif pourrait être de recruter des personnes volontaires pour mettre en œuvre des projets pilote dans d'autres réseaux, tels que les écoles, les universités, les gares (en semaine), les entreprises, les zones d'activités et les centres hospitaliers.

Plusieurs suggestions concernent la mobilisation du réseau associatif. L'Association Nationale des Cheminots pour le Don Bénévole (ANCDDB) organise ainsi des événements à la suite desquels les demandes d'inscription sont transmises aux médecins référents. Solliciter les associations culturelles en lien avec les populations étrangères permettrait par ailleurs de répondre à la diversité des besoins. A la recherche d'intégration et d'un autre regard porté sur leur public, ces associations pourraient s'avérer réceptives à la démarche. Les forums associatifs organisés par les villes à la rentrée scolaire représentent également une opportunité à saisir pour toucher un public déjà sensibilisé à la notion d'engagement. En revanche, l'organisation d'actions d'information à l'occasion d'événements trop éloignés du sujet s'avère peu efficace.

En conclusion, ces projets pilote ont vocation à compléter et non à remplacer le travail des centres donneurs. La démarche d'information reste essentielle avant toute inscription, afin de s'assurer de la fiabilité des recrutements. La recherche de nouvelles pistes s'oriente également vers un recrutement ciblé sur des populations précises.

Gestion des contre-indications au don de CSH

Docteur Françoise AUDAT, Agence de la biomédecine

Cet atelier vise à recueillir les observations du terrain, afin de mieux cerner les problèmes rencontrés dans la gestion des contre-indications médicales. Les questions récurrentes concernent :

- l'exclusion du paludisme ;

Il convient d'appliquer les mêmes critères de sélection que pour les donneurs de sang (cf : Arrêté du 12 janvier 2009)

- l'exclusion des personnes ayant séjourné en Angleterre ;

Pour le moment ce critère s'applique à toute personne désireuse de s'inscrire comme donneur de CSH mais la question sera re-posée car l'importation de greffons prélevés à des donneurs anglais est fréquente et peut apparaître contradictoire avec cette mesure.

- l'exclusion des personnes ayant une prothèse de hanche, un lumbago ou une hernie discale ;

La contre-indication pour hernie discale est souvent mal comprise. Le problème est avant tout mécanique. Il s'agit d'une contre indication relative et non absolue, mais qui entraîne souvent un refus. Or si une hernie discale opérée constitue une contre indication, une hernie discale non symptomatique n'en est pas toujours une.

- l'exclusion des donneurs homosexuels masculins;

L'homosexualité masculine est également considérée comme une contre-indication. Cette recommandation est souvent difficile à gérer. Pour autant, elle ne résulte pas d'une volonté de discrimination, mais de la prise en compte d'éléments statistiques (INVs) selon lesquels la prévalence du VIH est cent fois plus importante dans la population homosexuelle masculine que dans la population hétérosexuelle. C'est une question qui est actuellement à l'étude. Tout refus doit s'accompagner d'explications

- l'exclusion des donneurs de petit poids ou obèses.

S'agissant du poids, tout dépend du type de prélèvement. Toutefois, un IMC supérieur à 30 constitue une contre-indication, car il pose des problèmes techniques de prélèvement. Le poids étant susceptible de varier dans le temps, un refus peut cependant ne pas être définitif.

En conclusion, les contre-indications peuvent être relatives ou absolues. La loi française vise à protéger à la fois le donneur et le receveur, en imposant des restrictions plus fortes vis-à-vis du donneur, tout particulièrement dans le contexte non apparenté. En cas de doute, il est conseillé de s'adresser au Registre FGM de l'Agence de la biomédecine.

Evolution de Syrenad

Amar BAOUZ, Agence de la biomédecine

Gestion des donneurs

Les principales remarques sur la gestion des donneurs dans Syrenad concernent :

- la saisie d'adresse ;
- les marqueurs infectieux ;
- l'identification des patients ;
- la date d'envoi des échantillons ;
- les réservations sur Syrenad ;
- l'inscription d'un code postal international ;
- la réactualisation de la rubrique « nouveau donneur », en fonction des donneurs activés ou non ;
- le suivi des donneurs.

Le problème de la saisie d'adresse a été résolu. L'un des deux champs suivants doit désormais être renseigné : soit la dénomination de la voie, soit le lieu dit.

En cas de manque d'un marqueur infectieux, aucune saisie n'est possible. C'est une règle de gestion et non une décision informatique.

Concernant l'identification des patients, les cas de doublons ou d'erreurs liés à l'orthographe des noms ne sont pas fréquents, plusieurs critères d'identification étant utilisés (nom, prénom, date de naissance, HLA). Les problèmes apparaissant sur les listes d'attente sont liés à l'absence de contrôle du HLA. Une alerte pourrait être mise en place à ce niveau.

La date d'envoi des échantillons sanguins peut être modifiée tant que l'envoi des échantillons n'a pas été confirmé.

Concernant le mode de réservation d'une USP, la réservation sur Syrenad n'est pas acceptée par tous les registres. Dans ce cas, il faut déposer une demande auprès des coordinatrices..

Les autres suggestions d'évolution portent sur la configuration du protocole de type HLA, afin de ne pas avoir à le réaliser à chaque inscription, et sur l'inscription d'un code postal international dans les adresses secondaires.

En conclusion, il est prévu de dédier un groupe de travail à la gestion des donneurs, notamment afin de repenser les courriers Syrenad et d'assurer le suivi des donneurs prélevés plusieurs fois.

Gestion des receveurs

Les principales remarques sur la gestion des receveurs dans Syrenad concernent les points suivants :

- à l'affichage des résultats du typage, faire apparaître la date de réception plutôt que la date de consultation des résultats ;
- à l'inscription des receveurs, ajouter un historique des lieux et des dates d'inscription du patient ;
- pour le *matching*, pouvoir définir davantage de critères de sélection dans la recherche des donneurs.

L'une des remarques porte également sur l'indication du poids dans la fiche du donneur, variable selon les registres. Un problème de récupération des données se pose, tout en sachant qu'il est impossible d'obliger les centres à relever le poids à l'inscription.

En conclusion, de nombreuses remarques concernent le besoin de formulaires pré-remplis dans les centres receveurs (HLA / nom / centre greffeur / adresse etc.).

Recherche et choix des unités de sang placentaire

Docteur Federico GARNIER, Agence de la biomédecine

En cas d'absence de donneur intrafamilial, le patient est inscrit sur le Registre France Greffe de Moelle. Si aucun donneur volontaire ne s'avère compatible, il est possible d'utiliser un greffon alternatif, le sang placentaire, pour lequel existent des contre-indications et des critères différents des cellules souches issues de donneurs.

Le BMDW est une base de données internationale, qui répertorie l'ensemble des phénotypes des donneurs mais aussi des USP stockées dans les banques de sang placentaire. On l'interroge à l'aide d'un logiciel indiquant le nombre d'unités de sang placentaire disponibles et leur localisation.

Les deux variables majeures de sélection sont le nombre de CNT et le poids du patient, afin de connaître la dose cellulaire à infuser. Le sang placentaire étant congelé, il se produit une perte cellulaire de l'ordre de 20 à 25 % lors de la décongélation, dont il faut tenir compte dans l'estimation des besoins.

Les éléments à prendre en compte sont les suivants :

- CNT ;
- CD34 ;
- HLA
- CMV ;
- Groupe sanguin

Si l'unité de sang placentaire la plus compatible possible doit être recherchée, il peut s'avérer difficile d'en trouver pour des patients présentant des caractéristiques peu fréquentes. Le HLA est un critère difficile à prendre en compte. Il comporte 6 antigènes (A, B, DRB1). La compatibilité la plus forte entre un patient et une unité de sang placentaire est de 6/6. Si celle-ci ne peut être trouvée, la disparité des allèles est acceptable à raison de 5 voire 4 identités sur 6, le maximum de *mismatch* accepté à ce jour.

Syrenad est le logiciel national de gestion des receveurs et des donneurs; EMDIS est un système de communication international, qui permet l'échange des données relatives à des donneurs (EMDIS) et à des USP (EMDIS-CORD). De nouvelles fonctionnalités d'EMDIS-CORD devraient être mises en place en 2010 et permettre d'offrir un rapport de recherche contenant les caractéristiques complètes de toutes les USP.

En conclusion, les remarques principales insistent sur le partage d'un algorithme de recherche fondé sur deux variables : CNT et degré de compatibilité (HLA). De nouvelles variables pourraient être prises en considération (HLACw, ABO etc). Il importe par ailleurs d'avoir une information plus précise sur l'origine des USP proposées, davantage d'information sur le HLA, de précision sur le type et les quantités d'échantillons disponibles afin de réaliser les tests complémentaires requis en France. Enfin, il a été suggéré de dresser un classement des dix banques de sang placentaire les plus fiables, de clarifier la présentation des documents et de proposer un nouveau formulaire de recrutement.

Quelle communication pour la moelle osseuse ?

Isabelle BOURDEAU, Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine a organisé la 4^{ème} semaine de mobilisation en septembre 2009 en changeant de mode de communication :

création d'un lien entre approche incitative et informative ;
refonte du site d'information www.dondemoelleosseuse.fr, avec questions-réponses et préinscription en ligne ;
concours de vidéo, bannières Internet et spots télévisés.

Fin septembre, le site Internet enregistrait 4 000 inscriptions en ligne, auxquelles se sont ajoutées 5 000 inscriptions fin octobre, soit un total de 9 000 premières intentions recueillies en un mois.

La 5^{ème} semaine de mobilisation, prévue du 8 au 14 mars 2010, reprendra cette expérience. Le délai entre deux campagnes peut paraître bref, mais il permet de relancer les personnes sensibilisées en septembre. La date a également été choisie en fonction des demandes des centres d'accueil et de la campagne de l'EFS. L'objectif est de faire vivre le sujet tout au long de l'année, en l'entretenant par des communiqués de presse, des actions particulières et des opérations de recrutement actif.

Pour la 5^{ème} semaine de mobilisation, il est prévu d'organiser un événement de sensibilisation au don de moelle à Paris, dans un lieu de passage. L'événement s'appuierait sur la diffusion d'un spot d'une minute contenant des témoignages de patients et de donneurs, sur grand écran, accompagné de stands d'information. Le choix de Paris vise à mobiliser les médias

nationaux. Compte tenu de ses moyens financiers et humains, l'Agence ne peut démultiplier l'événement dans les régions, mais des outils de communication peuvent être mis à disposition (communication@biomedecine.fr).

En raison de la complexité du don de moelle osseuse et de l'engagement qu'il implique, l'Agence de la biomédecine fait le choix d'une communication ciblée. Le spot 2010 sera axé sur la déconstruction d'une idée fausse, à savoir la facilité à trouver des donneurs compatibles.

L'impact des campagnes de communication est évalué à partir des retombées presse et du suivi du Registre. Les résultats ne sont toutefois visibles qu'à long terme, en raison du temps requis par les démarches d'inscription. Les répercussions des campagnes sont présentées aux centres lors des journées de rencontre.

En conclusion, l'Agence de la biomédecine lance un appel à témoignage auprès des donneurs, afin de compléter l'approche pédagogique et médicale de sa communication. Elle prend également note des suggestions des participants, notamment sur l'approche des minorités ethniques.

Session 8 : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN)/International

*Présidents de séance : Professeur NOEL (CHU Lille) ;
Docteur BOBRIE (HEGP Paris)*

Personnes âgées en dialyse

Professeur Michel LABEEUW, Hospices Civils de Lyon

Le taux de prévalence des personnes en dialyse en France en 2007 était de 554 pmp, mais il était cinq fois plus élevé pour les personnes de plus de 74 ans. Toutefois leur âge médian stagne depuis quelques années. Cette accumulation de patients en dialyse tient largement à l'âge des patients, pour lesquels la sortie par transplantation est rare (seuls 3 % des plus de 70 ans sont inscrits sur les listes de transplantation). Cette population présente certaines caractéristiques : pathologies générant l'insuffisance rénale (hypertension artérielle ancienne ou diabète), pathologies cardiovasculaires associés (pour 80 % des hommes de plus de 85 ans), choix de la technique de dialyse (souvent peu autonome).

Au fil des années, le nombre de jours d'hospitalisation a diminué, mais il est demeuré élevé (une quinzaine de jours par an) pour les plus âgés, pour des raisons cardiovasculaires, infectieuses et respiratoires.

La survie de ces patients à 24 mois est en outre modeste, à raison de 70 % pour les 65-74 ans et 50 % pour les plus de 85 ans. Rapportée à l'espérance de vie à ces âges, la perte de chance apportée par l'insuffisance rénale est en fait modeste. L'âge ne constitue donc pas un critère déterminant pour proposer une dialyse.

Ces personnes meurent 3 fois plus d'AVC ou de cancer, 8 fois plus de cachexie ou d'arrêt de dialyse. Les facteurs non médicaux les plus importants sont alors le handicap, la première dialyse en urgence, la dénutrition, l'insuffisance cardiaque et le manque de mobilité. Ils doivent être pris en compte lors de la décision de débiter une dialyse. La situation de dialyse peut entraîner des complications médicales et une autonomie limitée pour une survie modeste, mais où la qualité de vie peut prendre le pas sur la quantité.

De la salle

L'âge des patients incidents augmente désormais faiblement et leur morbidité n'augmente plus.

Pr NOEL

Les Etats-Unis ne prennent-ils plus certaines personnes en dialyse, ce qui pourrait expliquer que l'âge des dialysés y stagne.

De la salle

Les patients traités présentent en tout cas davantage de comorbidités lourdes, entraînant une plus grande mortalité dans la tranche d'âge supérieure.

Dr COUCHOUD

Les moyens de prévention décalent en outre l'entrée en dialyse vers des personnes plus âgées.

De la salle

Je suis personnellement étonnée du nombre de personnes qui ne souhaitent pas aller en dialyse et de leur forme d'auto-sélection.

Pr LABEEUW

Je crains aussi que les néphrologues n'aient un *a priori* vis-à-vis de l'âge. Certaines personnes âgées ne sont pas inscrites sur la liste de transplantation, alors qu'elles ne présentent aucune comorbidité.

La répartition des reins basée sur l'âge du donneur et du **receveur** **Old for Old**

Professeur Yves VANRENTERGHEM, CHU Louvain

L'insuffisance rénale devient une maladie de personnes âgées, et les candidats à la transplantation rénale sont aussi de plus en plus vieux. A Louvain, un tiers des receveurs et 20 % à 25 % des donneurs ont désormais plus de 60 ans. Or l'âge constitue un critère important dans la liste d'attente des greffes.

A partir de ce constat, Eurotransplant a imaginé en 1999 un programme permettant d'échanger des reins entre donneurs et receveurs de plus de 65 ans en monogreffe (ESP : Eurotransplant Senior Programm ou Old for Old). Le système immunitaire d'un malade plus âgé étant affaibli, la compatibilité HLA pourrait jouer plus faiblement. Par ailleurs, la transplantation locale permettrait de limiter le risque d'ischémie froide auquel les reins de donneurs âgés sont souvent plus sensibles. Dans le cadre de ce programme, les règles habituelles de répartition ne valent plus et les candidats pour une deuxième greffe ou les sensibilisés sont exclus. Depuis 2001, ce programme fait partie du système de répartition standard pour les centres donneurs, mais demeure du ressort du volontariat pour les receveurs.

Après 5 années de pratiques, les résultats ont été observés sur trois groupes : A (receveurs de plus de 65 ans ayant reçu un rein d'un donneur de plus de 65 ans) ; B (receveurs de tous âges ayant reçu un rein d'un donneur de plus de 65 ans) et C (receveurs de 60 à 64 ans ayant reçu des reins de donneurs de tous âges). L'objectif consistant à réduire la durée d'ischémie froide a été rempli, puisqu'elle est passée de 18 heures à 12 heures dans le groupe A. En revanche, l'incompatibilité HLA est forte dans ce groupe. La survie des malades des groupes A et B est inférieure. Enfin, les rejets aigus sont plus élevés dans le groupe A.

La répartition locale des reins produit un effet favorable en permettant d'augmenter de 15 % le nombre de donneurs, en limitant l'ischémie froide et en améliorant la reprise de fonctions. Toutefois les greffons âgés provoquent davantage de rejets. Hans DE FIJTER établit en outre une corrélation entre l'âge du rein et la violence du rejet, du fait notamment de l'incompatibilité HLA. Le 1^{er} décembre 2009 Eutransplant a donc lancé le DR Compatible Programm (ESDP), imposant que le rein transplanté soit au moins compatible DR.

Qualité de vie en dialyse et en greffe

Professeur Serge BRIANCON, Inserm, Nancy

L'étude de la qualité de vie des patients dialysés ou opérés peut influencer sur les processus décisionnels. La dialyse est en effet lourde de contraintes. La greffe en libère le patient tout en améliorant sa survie, mais n'est pas exempte d'un risque de rejet. De plus, les immunodépresseurs présentent des effets secondaires parfois lourds.

La qualité de vie est souvent définie comme la capacité à fonctionner conformément à ses attentes sur les plans physique, social et mental malgré la maladie. L'InVS et l'Agence de Biomédecine ont réalisé deux études sur le sujet, QV REIN et QV GREFFE. Elles reposent sur des caractéristiques sociodémographiques et cliniques extraites de REIN et CRISTAL et un auto-questionnaire. La qualité de vie est mesurée au travers du questionnaire MOS SF 36, qui produit un score physique et un score mental. Dans tous les cas, l'âge et le sexe féminin entraînent des résultats plus faibles.

QV REIN a bénéficié d'un retour de 67 %. Il porte sur une population de 66,8 ans en moyenne, en dialyse depuis trois ans, et dont 90,6 % sont en hémodialyse. Leur score physique est de 15 points inférieur à la moyenne nationale. Sur le plan mental, le sentiment d'altération décroît chez les hommes avec l'âge mais reste similaire chez les femmes. La baisse de la qualité de vie tient essentiellement à l'ancienneté de la dialyse, l'existence d'une comorbidité, une faible albuminémie, la non inscription sur la liste d'attente de greffe et le manque d'autonomie de la dialyse

72 % des personnes interrogées ont répondu à QV GREFFE. Elles ont en moyenne 55,2 ans et ont été greffées il y a 8,5 ans. 93 % étaient dialysées auparavant et un tiers exerce encore une activité professionnelle. Leur score physique est de seulement 5 points inférieur à la moyenne nationale. Au plan mental, le niveau d'altération est supérieur pour les femmes, mais similaire à celui de la population générale pour les hommes. La baisse de la qualité de vie est surtout fonction de la situation familiale, du niveau d'études, du manque d'activité professionnelle, de

l'indice de masse corporelle, des comorbidités, de la durée de dialyse avant la transplantation, des difficultés à respecter le traitement et des effets secondaires des immunosuppresseurs.

Ces premières études confirment donc que la qualité de vie des transplantés est nettement supérieure à celle des dialysés, tout en demeurant inférieure à celle de la population générale. Des axes prioritaires ont pu être définis pour l'améliorer chez les dialysés (favoriser l'accès à la greffe ; prendre en charge des comorbidités ; favoriser les méthodes de dialyse autonomes et améliorer les conditions et le choix de méthode sur des critères médicaux et personnel ; contrôler l'état nutritionnel ; mesurer la qualité de vie tout au long du suivi) comme chez les transplantés (suivre les effets secondaires ; tenir compte des spécificités de genre ; être attentif aux effets corporels ; favoriser la reprise d'activité professionnelle ; repérer la dépression ; suivre l'obésité). Dans le cadre des lois de santé publique, il conviendra de renouveler ces enquêtes transversales, mais aussi de s'intéresser à la qualité de vie des donneurs vivants. L'Agence de Biomédecine a d'ailleurs lancé une étude sur ce thème.

INTERNATIONAL

Modérateurs : Docteur M. CHEBIL, CNPTO, Tunisie

Docteur K. LAOUABDIA, Agence de la biomédecine

Enjeux internationaux de la greffe

Docteur Luc NOEL, OMS Genève

Compte-tenu du développement mondial de cette activité l'OMS est active dans le domaine de la transplantation depuis 1987, notamment au plan éthique afin d'éviter toute exploitation au nom de la santé. En 2004, elle a affirmé la responsabilité des Etats dans ce domaine et, après 4 ans de consultations auprès des professionnels et agences de tous les pays, a formulé 11 principes directeurs : consentement ; non conflit d'intérêt dans le diagnostic de la mort ; priorité donnée aux dons de personnes décédées ; protection des mineurs et incapables juridiques ; interdiction de vendre ou acheter le corps humain ou ses parties ; promotion du don sans publicité ni négoce ; responsabilité sur l'origine des greffons ; tarifs justifiables ; règles d'attribution ; qualité, sécurité et efficacité des procédure et des greffons ; transparence et confidentialité.

En 2008, 100 800 organes ont été transplantés dans le monde, ce qui représente moins de 10 % des besoins mondiaux, alors que cette thérapeutique marche bien et le plus souvent ne connaisse d'équivalent. Plus d'un quart des greffes est réalisé aux Etats-Unis, pays également en tête en matière de greffe par million d'habitants. Une hétérogénéité forte apparaît néanmoins, reflétant des besoins mais aussi des organisations différentes, et un recours ou non à des donneurs vivants. C'est cette hétérogénéité qui pousse certains à se déplacer pour trouver des greffons, alors même qu'au niveau mondial tous les besoins pourraient être couverts. Le recours aux donneurs décédés constitue actuellement le défi le plus important, mais pour se développer cette pratique doit dépasser de nombreux obstacles, notamment culturels.

La pénurie d'organes observée au niveau mondial donne lieu dans certains pays au développement du commerce d'organes et au tourisme de transplantation. Cinq pays les identifiés en 2005 comme hébergeant un tourisme de transplantation (Chine, Pakistan, Philippines, Egypte, Colombie), ont depuis pris depuis des mesures pour enrayer ce phénomène. Malgré tout, les profits restent très importants dans ce trafic et les réseaux criminels cherchent par tous les moyens à conserver ce filon en profitant de vides juridiques. Ainsi certains pays proposent de rémunérer en nature des donneurs vivants, souvent travailleurs immigrés, ou encore de construire des hôpitaux dans des pays très pauvres en échange de dons d'organes.

Le processus de consultation de l'OMS a fait émerger 6 voies pour lutter contre ce phénomène : un cadre légal et organisationnel ; une autorité de régulation dotée d'un pouvoir sur le système de santé ; une adhésion des citoyens et résidents avec une éducation sur le sujet dès l'école ; une information dans les médias ; des modèles adaptés au contexte ; le développement du don d'organes de personnes décédées. Par ailleurs, l'OMS insiste pour réduire les besoins en greffes *via la* prévention et notamment l'éducation à la santé.

En janvier 2008, l'ONU a pris une résolution adoptant les principes directeurs de l'OMS lors de la Déclaration d'Istanbul. Elle a organisé l'identification de patients anonymes dans des situations de pratiques anormales. Le Conseil de l'Europe et l'ONU ont par ailleurs commandité une étude sur le trafic d'êtres humains et le trafic de tissus et d'organes. Elle recommande de préparer un outil légal international afin de combler certains vides entre les frontières. Enfin, il convient de redonner une place à la vigilance et la surveillance, au travers d'une collecte mondiale des données, de codes de traçabilité et d'une communication sur les accidents survenus.

Dr CHEBIL

Ne peut-on imaginer une police d'Internet pour traquer les sites de trafic d'organes ?

Dr NOEL

L'OMS ne fait pas la police. Une agence spécialisée de Vienne travaille sur le sujet, mais les Etats s'y attaquent d'eux-mêmes, en particulier le Pakistan et la Chine.

De la salle

Toute corruption suppose un corrupteur. Les compagnies d'assurance ne devraient pas rembourser les voyages et opérations à l'étranger.

De la salle

L'Espagne finance les frais d'obsèques des donneurs décédés. Cela pose une question éthique d'intéressement.

Dr NOEL

Elle agit en fait avec discernement, face à des situations personnelles difficiles, et ne met jamais en avant le facteur économique.

Table ronde :
Le développement de la greffe dans les pays émergents

Islam et greffe

Docteur M.S BEN AMMAR, Tunisie

L'argument du refus de prélèvement d'organes dans le monde musulman est-il religieux ou relève-t-il d'un manque d'information ? Des greffes ont lieu depuis 40 ans dans les pays qui le composent, et tous les grands théologiens contemporains ont émis des avis religieux ou fatwa positives sur le sujet. L'Islam prône la primauté de la personne humaine ; le respect de l'être humain dès le début de la vie ; l'inviolabilité et l'absence de caractère patrimonial du corps humain ; l'intégrité de l'espèce humaine ; l'interdiction de toute pratique eugénique. Il

considère en effet l'être humain comme la personne la plus noble sur terre. Toutefois divers points peuvent poser problème :

Le type de consentement : selon le mufti de Tunisie, la transplantation d'un organe d'une personne décédée est autorisée sur une personne vivante dont la vie ou l'une des fonctions essentielles est tributaire, à condition que le défunt, ses héritiers ou l'autorité de tutelle aient donné leur consentement. Le consentement implicite n'est pas autorisé.

La mort encéphalique : depuis 1981 ; diverses fatwa autorisent le débranchement des appareils maintenant en vie des personnes en mort encéphalique ou en situation désespérée, afin d'utiliser ces moyens pour sauver d'autres personnes.

Le prélèvement sur cadavre : dans la religion musulmane, le cadavre n'est qu'une enveloppe et ne contient pas l'âme, mais il est sacré. Le Coran interdit de le profaner mais reconnaît « l'état de nécessité » de cet acte en vue de sauver une autre vie. La transgression doit alors obéir à 4 conditions : il s'agit d'une maladie grave ; la greffe d'un organe prélevé sur donneur décédé est la seule possibilité thérapeutique ; le succès probable de la thérapie ; et sa limitation au strict nécessaire. Il est souvent donné pour argument qu'en cas de doute sur l'une des quatre conditions, il ne faut pas transgresser et risquer de déplaire à Dieu. D'un autre côté l'application stricte de ces conditions peut amener à justifier l'achat le commerce d'organes. Une autre raison souvent évoquée est que le prélèvement risque de retarder l'enterrement qui chez les musulmans doit être le plus rapide possible après le décès. Enfin, l'Islam encourage la recherche et le développement d'organes artificiels.

Dans l'Islam, l'homme est pleinement responsable de ses actes. Au-delà de toutes les fatwas, il doit donc interroger sa conscience et son cœur.

La Tunisie pratique la greffe d'organes depuis 1986, et a également ouvert l'accès à la dialyse à tous ses citoyens. Ce droit coûte cher et touche actuellement ses limites, aussi a-t-elle développé en lien avec l'Agence de Biomédecine des centres de transplantation, à partir de donneurs vivants ou décédés. Une dynamique de formation et d'information a été mise en place pour la faire accepter dans ce pays où la religion musulmane figure dans la constitution.

Des textes de loi ont en outre été votés pour encadrer tous les aspects de la greffe et éviter tout dérapage. Désormais, 80 % des Tunisiens savent que la transplantation est une alternative efficace, et 54 % sont prêts à donner leurs organes. Parmi les refus, les motifs religieux jouent peu.

Concernant enfin les Musulmans en pays non majoritairement musulman, diverses pistes pourraient être explorées : la présence d'un référent musulman ; le respect de délais d'enterrement courts ; et la facilitation des procédures.

Prise en charge de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) au Maroc : une stratégie de santé publique

Docteur Abdelali BELGHITI ALAOUI, Maroc

Depuis quelques années, la question de l'IRTC a pris une ampleur considérable au Maroc. Sa réponse la plus facile est la greffe, mais ce dispositif est complexe. De plus, les politiques recherchent souvent des options rapides, pas toujours pérennes.

Avant 1999, date de la loi sur la transplantation interdisant les prélèvements privés et importations, le Maroc comptait 24 centres d'hémodialyse et 2 centres de greffe, principalement gérés par des associations. A la suite de la mort d'un grand mécène dans ce domaine en 2002, les familles dépourvues d'aide se sont tournées vers le Parlement, qui a répondu par des mesures d'urgence mais s'est aussi engagé dans une démarche forte de planification en santé publique (mesurer l'ampleur de l'IRTC et ses coûts au Maroc).

L'assurance maladie est devenue obligatoire, la prise en charge de la greffe a été forfaitisée, la dialyse a été prise en charge à 100 % et un régime spécial a été prévu pour les indigents. Le nouveau gouvernement s'est réengagé sur ce thème au travers du plan d'action 2008-2012. Il prévoit de s'attaquer au manque de données épidémiologiques, à l'absence de liste, à la répartition déséquilibrée des centres, à un déficit de néphrologues et d'infirmiers et à un coût de 100 millions d'euros par an. Il recherchera aussi des solutions de prévention. La stratégie consiste à :

- Disposer d'une meilleure connaissance de la maladie et son évolution : le registre MAGREDIAL a été mis en place et la liste d'attente est désormais codifiée. La prévalence de l'IRCT a été établie à 288 pmp.
- Organiser la filière de prise en charge, des centres de dépistage aux centres ambulatoires, pour la dialyse sans hospitalisation et avec hospitalisation ainsi que pour les greffes.
- Renforcer et étendre l'offre de soins en dialyse comme en transplantation : l'objectif est de traiter 5 malades par générateur et de doubler les effectifs de néphrologues. Un service de dialyse a pour cela été acheté dans le secteur privé et de nouveaux centres d'hémodialyse ont été créés, notamment en partenariat public-privé. L'objectif est d'apurer la liste d'attente en 2010. Des cartes sanitaires prospectives ont également été établies pour anticiper le déficit de prise en charge prévu pour 2030. Les greffes pédiatriques se développent, trois centres sont en cours de création, une campagne de promotion du don d'organes est prévue pour 2010 et un SAMU se met en place.
- Agir en prévention des maladies chroniques et documenter les 5 phases de la maladie : une étude de 5 ans portant sur 10 000 malades est en cours.

- Améliorer la qualité de la prise en charge : des règles de bonnes pratiques sont établies, la lutte contre les événements indésirables s'organise et tous les spécialistes suivent un programme de formation sur l'IRCT.

Cette stratégie a été soutenue par la réglementation, qui cadre et pérennise les réalisations, le Conseil consultatif de transplantation, les professionnels, l'AFD, l'Agence de biomédecine, l'OMS, et des partenariats public-privé.

La place de la greffe pédiatrique

Dimitar ROUSSINOV, Bulgarie

Docteur Marie-Alice MACHER, Agence de la biomédecine

L'insuffisance rénale chez l'enfant découle à 35 % d'uropathies malformatives. La transplantation est le meilleur traitement et le seul raisonnable à proposer pour l'enfant. Il assure la meilleure survie à long terme et lui permet de devenir un adulte à part entière. Cependant ces transplantations sont mieux réalisées par des équipes pédiatriques spécialisées, tant il est spécifique de faire fonctionner un rein d'adulte dans un corps d'enfant et de perfuser correctement le greffon. L'accès à la greffe rénale est fortement lié à la situation économique des pays, et se trouve d'autant plus limitée pour les enfants. Elle ne concerne souvent que les enfants de plus de 30 Kg, en particulier en Europe de l'Est et en Russie. Dans ce contexte, un programme de coopération permet de réaliser des actes, mais aussi de transmettre des compétences et de mobiliser des équipes sur le sujet.

Le programme franco-bulgare date de 2005. La Bulgarie manque de politique nationale en matière de transplantation, et le taux de transplantation y est faible, en particulier pour les enfants. Le pays ne compte qu'un service de dialyse pédiatrique, rassemblant essentiellement des adolescents. L'hémodialyse a longtemps représenté 86 % des modes de traitement, mais la dialyse péritonéale en représente désormais 48 %. La première transplantation rénale pédiatrique a été effectuée en 1968, mais en l'absence de politique ce thème a ensuite été négligé. Il n'existe donc aucun standard et aucune équipe spécialisée. Nombre d'opérations ont lieu à l'étranger (Europe, Russie, Pakistan).

Depuis 2005, un programme de développement de la greffe pédiatrique à l'hôpital Pirogov de Sofia en partenariat avec l'équipe de l'hôpital Robert Débré (AP-HP) vise à créer une équipe capable de travailler de façon autonome selon les standards européens. Il s'agit d'un transfert de savoirs et savoirs-faire, ponctué de visites en France et de missions en Bulgarie. Il permettra de mettre en place une équipe pédiatrique multidisciplinaire durable, travaillant selon des protocoles bien établis. Des améliorations sont déjà visibles en prescription, en continuité des soins, en traitement de la douleur et en prévention des infections. Toutefois la Bulgarie ne dispose toujours d'aucune politique de prélèvement d'organes sur donneur décédé et les donneurs vivants demeurent la seule option. Il est à espérer que l'intégration de la Bulgarie dans l'Union européenne encouragera un changement dans ce domaine.

Le prochain colloque France-Maghreb

A. ZERHOUNI, Algérie

Après avoir participé aux trois premiers colloques France-Maghreb sur le thème du prélèvement et de la greffe organisée à Marseille en 2003, à Rabat en 2005 et à Tunis en 2007, il revenait à l'Algérie d'organiser le quatrième colloque France-Maghreb fin 2009 ou début 2010, bien qu'aucune structure ne semblait susceptible de s'en charger. Il a donc fallu convaincre le ministère de la Santé de son bien-fondé et compter sur l'aide de l'Agence de Biomédecine et l'expérience des pays voisins. Le thème retenu pour ce quatrième colloque est vaste (Transplantation d'organes, de tissus et de cellules : développement et pérennisation de programmes nationaux). Il permettra de dresser un bilan de l'activité de prélèvement et de greffe dans les différents pays et d'envisager l'avenir. Ce colloque a aussi pour objectif d'identifier des axes de coopération au niveau régional, en s'ouvrant la Libye et à la Mauritanie qui font partie du grand Maghreb. Par ailleurs, en Algérie même, le colloque sera l'occasion de lancer une Agence nationale de la Transplantation. Les thèmes retenus par le comité scientifique pour les différentes sessions sont les suivants :

- Développement et stratégie de conservation des tissus et des cellules ;
- Rôle et organisation des laboratoires dans le prélèvement et la greffe ;
- Accès au traitement immunosuppresseur et aux médicaments génériques ;
- Pérennisation de l'activité de transplantation ;
- Quel système d'encadrement pour le prélèvement et la greffe ?

Se tiendront également deux ateliers relatifs aux questions d'éthique, sur le « done du vivant » et sur « Islam et greffe ». Le colloque, organisé par le Ministère de la Santé sous le haut patronage du Président de la République algérienne se tiendra du 8 au 10 janvier 2010, dans les locaux de l'Hôpital central de l'Armée à Alger. L'ensemble des informations relatives au colloque et le programme est disponible sur le site : www.santé.dz/transplantation.

Dr CHEBIL

Les opposants musulmans à la greffe sont minoritaires et les muftis jugent souvent cet acte comme une bonne action. En Tunisie, leurs arguments ont même été repris dans l'approche des familles et la religion n'explique plus que 4 % des refus. Les gens ne se posent même plus la question dans ce sens.

De la salle

Le Coran ne s'oppose pas aux grands aspects de la transplantation et renvoie chacun à sa conscience, mais 80 % des Musulmans ne l'ont pas lu et sont condamnés à écouter ses interprètes, dont nombre d'opposants.

De la salle

A Lyon, nous avons établi des relations avec des représentants du culte musulman, que nous faisons intervenir systématiquement. Nous sommes toujours bien reçus et entendus, mais nous

obtenons rarement des consentements car le moment est peu propice à ce type de questionnements. Toutefois ces échecs portent les germes de succès futurs. Cette démarche pose malgré tout une question éthique, car nous ne la pratiquons pour aucune autre religion. Il conviendrait également d'évoquer le sujet des greffes dans d'autres contextes que celui de la mort, par exemple dans les mosquées.

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE

J'approuve l'idée de nous aider à communiquer avec les familles dont les racines sont ailleurs. Cette chaîne implique tous nos pays voisins.

De la salle

L'OMS indique que seuls 10 % des besoins de greffe sont satisfaits. Comment améliorer ce taux ?

Dr NOEL

Une réunion se tiendra prochainement à Madrid sur la manière d'engager les sociétés vers une autosuffisance en rein. Des expériences locales montrent que cela est possible.

De la salle

Des néphrologues, parfois reconnus, acceptent de suivre des malades ayant bénéficié de greffes grâce à des réseaux clandestins. Quelle est l'attitude de l'OMS vis-à-vis de ces personnes ?

Dr NOEL

La loi votée fin 2008 par le Conseil de l'Europe pèse lourdement, et les professionnels ont adopté un positionnement clair à Istanbul. Un médecin a l'obligation d'assurer des soins, mais peut estimer qu'un confrère le ferait mieux que lui. Les organismes payeurs pourraient également juger normal que le patient assume les conséquences de son acte.

Session 9 : Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaire

*Modérateurs : A. DE GUERRA, Agence de la biomédecine
Pr Jean-François GUERIN, Hospices civils de Lyon*

Research on Embryos and hESC: The Position of the European Commission

Docteur Joanna NAMORADO, European Commission

I. Framework Programme

Dr Namorado explains that the Framework Programme is a mechanism through which the EU funds research, because the Commission cannot fund directly. She also notes that the budget is allocated at the beginning of the Framework, and the Commission can administer these funds directly. The research budget is EUR8 billion per year, but each programme only receives a small amount.

Dr Namorado explains that the commission researches in multinational, multidisciplinary research teams in thematic areas such as health, in supporting of cutting edge research, both basic and translational.

II. Policy and Research

According to Dr Namorado the EU's strategic policy on stem cells was defined at the beginning of FP 6. The strategy was to focus on topics where cooperation had a clear added value. A human embryonic stem cell registry was created to gather and disseminate research. Only research on human embryonic stem cells and culture can receive EU funds. Dr Namorado feels that support has to be provided to alternatives, and dialogue has to be promoted. He also comments that the main feature of the transition from FP 6 to FP 7 was continuity, broadening of scope, less emphasis on genomics and more on translational research and health policy driven research was reinforced.

III. Legal and Ethical Policy

Dr Namorado states that the EU cannot infringe on the legal provisions of member states in this area. There is an extremely strict legal framework that respects national ethical rules. Three fields of research are excluded: reproductive research, germ-line gene therapy, or therapeutic cloning. The creation of human embryos solely for the procurement of stem cells is not funded. Dr Namorado states that ethics approval is required both at European and at member state level. Some countries have a very liberal approach, allowing somatic cell nuclear transfer and derivation of embryonic stem cells from supernumerary IVF embryos. Some have no specific laws for some areas, and some have no restrictions at all. Dr

Namorado explains that researchers need to carefully state in their applications how the research is important and why stem cells are important to it. The research is evaluated via peer review at EU level.

Dr Namorado states that no research activities that destroy human embryos are funded, and express donor consent is required and the ethical review is very thorough. There has to be absolute certainty that no pressure has been put on the donor and that no financial inducement has been offered. She also notes that the sources of embryonic stem cell lines are carefully checked, there are measures to protect personal data, and there are adequate safeguards for donation.

IV. Conclusion

Dr Namorado comments that there were approximately 50 projects in FP 5, with two embryonic stem cell projects. There were 18 embryonic stem cell projects in FP 6 and 16 in FP7. Five projects in FP 7 were on properties of stem cell lines. The fourth and fifth calls are forthcoming, and more stem cell projects are expected to form part of these.

Questions and Answers

A participant enquired as to the EU's political aim in funding research in this field, since there are already state policies. Dr Namorado replied that such projects can be very expensive, and it is often in the interest of institutes in various member states to pursue a project in common.

The Challenge of Regulating Rapidly Evolving Science

Pr Timothy CAUFIELD, University of Alberta, Canada

I. Background

T Caulfield explains that countries with different cultural backgrounds have adopted permissive regimes and these countries permit the creation of embryos for research, cloning etc. Some states in the US are very restrictive. Canada has adopted a middle-ground approach. The Assisted Human Reproduction Act was designed to regulate reproductive technologies, but its principal focus because stem cell research (manqué un bout de phrase??). It bans the creation of embryos for research, all forms of cloning, and therapeutic implantation. It does allow research on spare embryos. He also notes that the justifications for the criminal bans were social consensus, fears around human cloning, and the commercialisation of the reproductive process, but there was no basis for any of this. Opposition was informed both by a feminist left argument based on the commodification of women and a religious right argument based on the moral status of the embryo.

II. Examples

T Caulfield states that there has been an explosion of activity since induced pluripotent stem cell (IPS) work began two years ago. He notes that inter-species somatic cell transfer seems

to be allowed in Canada if the germ cells are not altered. Deriving embryonic stem cells from a single embryo cell and using to grow another embryo is not allowed. He feels that the first should be banned if the law were based on public opinion but that if the law were based on an objection to commodification, the second technique would be permitted. Australia bans interspecies somatic cell nuclear transfer, but allows somatic cell nuclear transfer, whereas Canada does the reverse, and the UK allows both.

III. Prospects

T Caulfield explains that the law is currently before the Canadian Supreme Court on the grounds that Quebec had no jurisdiction to give it federal authority and the regulatory framework has been frozen as a result. He also comments that research indicates that countries with more restrictive laws are less active in the scientific community. The recent change in US policy, in conjunction with the advent of a Conservative government in Canada, creates the risk of brain drain. There need to be principled justifications and rationales for a sustainable science policy.

Questions and Answers

A de Guerra asked for the justification for revising the law, and T Caulfield replied that the science might move on and that there might be a shift in public opinion. There is evidence that the Canadian public has become more accommodating to all kinds of stem cell research. A participant enquired how the concept of human dignity might fit into the analysis.

T Caulfield replied that the term is very amorphous, and it has been used by those seeking to stop these activities, whereas its original intention was to protect individuals from the state. Another participant asked whether there is a difference between Quebec and the rest of Canada on this issue. T Caulfield replied they have a Catholic tradition, but they are very socially progressive at the same time. The reason for the constitutional challenge probably lies more in their dislike for the federal government.

Asked what might happen if the challenge succeeds, T Caulfield stated that the regulations will remain in place, but the regulatory structure will collapse. Most jurisdictions will probably pass their own laws. A De Guerra enquired whether IPS should be regulated in some way. T Caulfield replied that the laws passed as a result of the controversy will impact on the research environment, and that is not a good thing. However, issues such as informed consent, privacy, and intellectual property will need to be addressed.

Les premiers stades de développement de l'embryon : d'où viennent les cellules ES ?

Claire CHAZAUD, GReD, Clermont-Ferrand

Les cellules souches sont issues d'un embryon blastocyste à 3,5 jours de développement chez la souris, ce qui correspond à environ 5 ou 6 jours chez l'être humain. Une cellule-souche est obtenue soit en plaçant un embryon total sur une boîte de Pétri, soit en prélevant des cellules de la masse cellulaire interne nourricière et en les plaçant sur une boîte de Pétri grâce à des milieux de culture spécifiques. Les cellules sont ensuite clonées et isolées une à une pour former des colonies.

L'intérêt des cellules souches est leur pluripotence. Pour la déterminer, il convient de différencier ces cellules puis d'analyser leur capacité de différenciation. Les cellules ES peuvent se différencier dans tous les types tissulaires embryonnaires.

La meilleure façon de déterminer la pluripotence est de réaliser des chimères. Il sera possible d'obtenir des embryons complètement transgéniques si les cellules ES sont capables de remplacer les cellules germinales.

Une cellule ES peut remplacer toutes les cellules de l'embryon, mais pas les tissus extra-embryonnaires.

Les cellules souches embryonnaires proviennent de la masse cellulaire interne (*inner cell mass*, ICM). Les cellules souches épiblastiques ont été récemment découvertes. Ces cellules peuvent reproduire tous les tissus d'embryon. Pour autant, ces cellules ne sont pas toutes équivalentes. Les EpiSC murines sont les cellules qui se rapprochent le plus des cellules embryonnaires humaines.

De la fécondation au stade blastocyste, il est possible d'obtenir trois tissus différents : le trophoblaste, l'endoderme primitif et l'épiblaste. Jusqu'au stade de huit cellules, toutes les cellules sont capables de reproduire les cellules de l'embryon. Au stade de huit cellules, une première différenciation cellulaire s'opère et les cellules sont alors compactées et polarisées. De nombreuses molécules ont été découvertes lors de la polarisation.

Pour connaître l'importance des molécules de polarisation, plusieurs solutions existent. Une cellule extérieure est nécessairement polarisée. Pour autant, la polarisation ne constitue pas un déterminant pour former l'épithélium de trophoblaste par la suite.

Les molécules véritablement impliquées pour la détermination cellulaire sont les deux facteurs de transcription Cdx2 et Oct-4. Il est possible d'obtenir du trophoblaste en retirant Oct-4 et de l'ICM en retirant Cdx2.

L'expression de Cdx2 se restreint avant celle de Oct-4. Oct-4 et Cdx2 se lient à la chromatine dans les cellules qui se différencient en trophoblaste, ce qui signifie que Cdx2 inhibe directement Oct-4 sur son promoteur. Par ailleurs, il s'avère que Tead 4 est requis pour

l'expression de Cdx2. Le recours au cofacteur Yap est alors nécessaire. Pour ce faire, il faut que les kinases lats phosphorylent Yap à l'intérieur.

Je vais maintenant aborder la question de la ségrégation entre l'épiblaste et l'endoderme primitif.

GATA6 est un marqueur de l'endoderme primitif qui s'exprime au stade 4,5. En faisant des expériences d'hybridations *in situ*, il s'est avéré que GATA6 était déjà exprimé dans quelques cellules à 3,5 jours de développement, ce qui démontre que la masse cellulaire interne n'est pas homogène.

Le gène Nanog est requis pour dériver les cellules ES et est utilisé comme marqueur de leur pluripotence. A 3,5 jours, les expressions de Nanog et de GATA6 sont exclusives et les cellules sont déjà déterminées. Cela a conduit à un tout nouveau modèle de différenciation de lignages cellulaires au cours de l'implantation de l'embryon. Les précurseurs épiblastiques endodermiques vont ensuite se ségréger pour former deux tissus distincts que sont l'épiblaste et l'endoderme primitif.

L'identité cellulaire se détermine entre les stades de 58 et 60 cellules. La molécule GATA4 commence à s'exprimer au stade 65. Il n'est jamais coexprimé avec Nanog. Il peut dès lors être un des facteurs de transcription constituant le marqueur le plus parfait pour l'endoderme primitif.

Pour connaître les molécules qui vont contrôler en amont l'expression de Nanog et GATA6, nous nous sommes intéressés à la signalisation RTK, notamment aux embryons mutants pour le facteur Grb2. Il s'est avéré qu'il n'existait pas d'endoderme primitif dans ces corps embryoides. Il n'existe pas non plus de précurseur de l'endoderme primitif. Toutes les cellules de l'ICM ont acquis une identité d'épiblaste.

Il n'y aurait l'expression ni du gène GATA4 ni du gène Nanog, et par conséquent pas d'endoderme primitif, dans les mutants Nanog à 4,5 jours. Nous étudions ces interactions en utilisant du RNAi. Dans 90% des cas, les cellules ciblées pour le gène Nanog expriment GATA6, ce qui signifie que la cellule devient soit un épiblaste soit un endoderme primitif. Nous pensons qu'il s'agit d'un mélange de cellules mutantes et sauvages et que les cellules sauvages effectuent un sauvetage cellulaire.

Pr Jean-François GUERIN

Qu'est-ce qui fait que certaines cellules expriment GATA ?

Claire CHAZAUD

Je l'ignore mais il existe quelques pistes. Dans les cellules ES, il a été constaté des petites fluctuations de Nanog qui influencent peut-être la détermination de la cellule. Par ailleurs, les cellules ne se déterminent pas toutes en même temps.

De la salle

Les résultats sont-ils différents selon le stade de clivage ?

Claire CHAZAUD

C'est difficile. Il est possible de compter en heures ou de se déterminer en fonction du comptage cellulaire, mais il existe beaucoup de morts cellulaires.

De la salle

Le modèle établi pour la souris est-il superposable à l'embryon humain ?

Claire CHAZAUD

Il existe beaucoup d'éléments communs, mais il existe des différences dans la répartition des facteurs de transcriptions.

De la salle

Les cellules ES humaines sont plutôt similaires aux EpiSC murines . Faudrait-il recourir à un embryon plus précoce pour isoler des ES humaines ?

Claire CHAZAUD

Je pense qu'il s'agit davantage d'une question de milieu et de capacité des embryons. En tout état de cause, la cellule-souche humaine est certainement totipotente et il ne sera peut-être pas nécessaire de recourir à des embryons de souris plus précoces.

Arnaud de GUERRA

Est-il sûr que les cellules Nanog donnent des ES ?

Claire CHAZAUD

Ce n'est pas prouvé formellement

Seconde séance plénière

Le corps humain : regard anthropologique

David LE BRETON

**Professeur de sociologie à l'Université de Strasbourg
et membre de l'Institut universitaire de France**

L'anthropologie est une recherche du particulier et de l'universel, elle défait l'évidence dans laquelle nous vivons le monde pour en rappeler le caractère construit et culturel. Son regard sur les représentations du corps dans les sociétés humaines est donc intéressant. La condition humaine est en effet avant tout corporelle. Nous sommes là où se trouve notre corps, il est notre espace individuel, et c'est par lui que nous sommes identifiés à une appartenance sociale, culturelle, et ethnique, à un sexe ou encore un âge. La peau dessine les limites de soi, établit la frontière entre le dehors et le dedans, soi et l'autre. Toutefois elle est poreuse, et constitue également une ouverture au monde. Nous distinguant des autres, elle nous relie aussi à eux. Toute relation de l'homme au monde implique le corps, et il existe même une corporalité de la pensée.

Les usages du corps varient selon les sociétés humaines. Il existe par exemple différentes manières de marcher. Il en va de même des émotions : refuges de l'intériorité, elles sont pourtant liées à des cultures affectives. Elles n'ont aucune réalité en soi, ne sont pas enracinées dans du biologique, et varient selon les sociétés au point que nous ne parvenons pas à en décrire certaines avec nos propres mots. En effet, toute émotion renvoie à une interprétation du monde. Même les perceptions sensorielles ne constituent pas des transpositions du monde environnant. Elles sont toujours une interprétation au travers d'un prisme de sens et de valeurs, portée par une langue chargée d'une pensée sur le monde. A cet égard, l'homme n'est pas un œil mais un regard, et percevoir le monde c'est toujours le traduire. La question de l'esthétique du corps et de sa mise en valeur varie selon les sociétés, et renvoie à des valeurs collectives. Toutefois, la culture ne nous écrase pas complètement et chacun voit les choses à sa manière ; même des personnes très proches peuvent voir les choses différemment.

Nous sommes notre corps, mais nous ne pouvons dire que nous l'avons. Il nous est identifié et ne relève pas du registre de la possession. Pourtant il nous excède parfois, et nous connaissons en certains moments de l'existence un décalage voire une rupture avec lui (fatigue, douleur, maladie), qui vont parfois jusqu'à l'impression d'être enfermé dans son corps. Ces expériences de dualité (et non de dualisme, opposant corps et esprit) rappellent le lien indissoluble entre le corps et soi, mais aussi la limite de l'individu, au-delà de sa volonté.

Les sociétés s'articulent autour de représentations et de valeurs, et l'homme fait le monde autant que le monde le fait. La nature n'existe que traduite en termes sociaux et culturels, et en fait de nature humaine il n'existe qu'une condition changeante dans le temps et dans l'espace. Les modèles d'interprétation de la maladie, du corps et de la relation au monde sont ainsi des plus variés, des méthodes dites traditionnelles (rebouteux, magnétisme, acupuncture) au chamanisme, en passant par les greffes ou encore l'analyse psychologique. Les actions sont avant tout de sens, et non de faits. Le corps n'est pas une donnée d'évidence mais une

construction symbolique, insaisissable. Dans les systèmes thérapeutiques, des représentations multiples de l'homme, du corps et de la maladie sont mises en œuvre.

Ces représentations sont à ce point multiples que dans certaines sociétés, la notion même de corps n'existe pas et va de paire avec le terme d'« homme ». L'idée d'un corps coupé d'un homme qui l'incarne est en effet particulièrement abstraite. Dans la société traditionnelle kanake, le mot « corps » n'existe pas. La chair est immergée dans le cosmos et est interprétée en échos dans les éléments naturels qui le composent. La notion d'individu n'existe pas non plus. A partir des années 1920 et l'arrivée des Européens, un ethnologue s'est ainsi entendu répondre que ce que ces derniers avaient apporté était « le corps ». Cette notion émerge avec l'individualisation, nous différenciant des autres et nous détachant de l'appartenance communautaire. Nombre de théologies ont abordé cette question. Ainsi, la Bible ne comprend aucune notion dualiste et la théorie de l'incarnation considère la chair comme une création de Dieu et la résurrection comme celle de la chair. Une personne n'existe donc pas uniquement en âme et le corps n'en est pas distingué.

L'histoire de l'anatomie coupe l'homme de son corps et fonde la médecine sur un dualisme. Elle ne considère qu'un organisme, à détailler. Le savoir anatomique chemine avec l'avancée de l'individualisme dans les sociétés occidentales, formulé par Descartes dans son « je pense donc je suis », sous la forme d'une conscience toute puissante traînant un corps. La définition moderne du corps, née à la Renaissance, implique un triple retrait : séparation des autres ; soustraction de la Nature ; coupure de l'esprit. Sur ce triple deuil se construit l'idée du corps occidental, qui alimente désormais la connaissance médicale. Le dualisme entre corps et esprit nourrit aujourd'hui le débat sur les greffes d'organes. Le prélèvement est impensable si le greffon est pensé comme une continuation de la personne, mais devient envisageable si nous l'envisageons uniquement comme un reste. Ces débats renvoient à des jugements de valeur et aux notions de sacré. Nombre de sociétés humaines ne voient pas le cadavre comme un objet mais comme la continuité d'une personne. Nous-mêmes sommes bouleversés devant des profanations de tombes. De la même manière, les Etats-Unis ont dû restituer des dépouilles issues des peuples autochtones et conservées dans des musées, afin de permettre aux rites funéraires de s'accomplir. Nos positionnements sont donc ambivalents et nos sociétés résistent face aux représentations anatomophysiologiques du corps. Elles sont enseignées dans les facultés, mais nombre de médecines parallèles demeurent, étrangères comme traditionnelles.

Nous vivons dans des sociétés où nous sommes moins « ensemble » et davantage « côte à côte ». Nous ressentons parfois une « fatigue d'être soi », nous regrettons de moins pouvoir disposer des autres dans un monde où les valeurs de l'engagement et de l'amitié diminuent, et nous sommes renvoyés à nous-mêmes pour trouver des solutions. Dans ce monde individualisé, le corps devient la matière première de l'affirmation de soi, de la construction d'un personnage. Le désinvestissement des systèmes sociaux et le caractère provisoire de tout renforce l'accent mis sur soi, car le corps est le dernier élément permanent auquel croire et se rattacher. En découle un prodigieux investissement sur le corps depuis vingt ans, qui tend aujourd'hui vers une marchandisation. Les technologies contemporaines donnent l'impression d'un pouvoir absolu sur le corps et sur les origines. Quantité d'individus revendiquent la singularité de leur corps, refusent d'être prisonniers de leur animalité et désirent se façonner selon leurs souhaits. Le corps devient un accessoire de la présence, constructible. Même la notion de genre devient une affaire de goût personnel, avec le développement du *queer*.

Dans le même mouvement, l'on n'a jamais autant enfermé les hommes et les femmes dans leur corps. Au moment où certains revendiquent qu'il existe autant de genres que de

personnes, jamais les femmes n'ont voulu devenir aussi femmes et les hommes aussi hommes. Une fétichisation des stéréotypes se fait jour.

Si la condition humaine n'existe qu'à travers les formes corporelles, toute modification de la forme entraîne une autre signification de son humanité. Le corps est susceptible de tous les arrangements et expérimentations. Autrefois bastion du sujet et lieu du destin, il obéit désormais à la raison analytique qui fragmente le sujet et pose la question de l'hybridité entre humains et technologies (prothèses, cyborgs, téléchargement de l'esprit).

Débat

Les participants sont :

Docteur Caroline ELIACHEFF, membre du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, pédopsychiatre, psychanalyste ;

Professeur Jean-François GUERIN, vice-président du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, professeur de biologie de la reproduction (Hospices Civils de Lyon) ;

Professeur Mauricette MICHALLET, présidente du conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine, hématologue (service d'hématologie, Groupe hospitalier Edouard Herriot, Lyon).

Pr Mauricette MICHALLET

Le contexte de la maladie renvoie au cas particulier d'une absence de maîtrise du corps. L'anéantissement du corps est brutal en ce que le diagnostic s'impose à lui, le déforme, le fait souffrir, et impose un traitement susceptible de le déformer, lui ou son image. Le corps glisse alors vers l'animalité, et une lutte commence. La médecine et la maladie se font la course.

La greffe constitue un espoir extraordinaire, mais les cellules nouvelles peuvent aussi s'attaquer au soi. Le malade vit alors une véritable dualité dans cette expérience d'auto-immunité. La guérison implique l'acceptation d'un conflit, d'une intime trahison. Le corps perd son soi. De manière générale, guérir est un processus complexe, ses étapes successives modifiant le corps et la façon de voir le monde. Pour les personnes greffées, il faut en plus accepter l'idée d'être une chimère, de vivre avec les cellules d'un autre qui deviennent les siennes, et apprendre une nouvelle maîtrise d'un corps guéri.

Pr Jean-François GUERIN

Les couples en proie à la stérilité ont un rapport particulier à leur corps. Ils ne sont pas « malades » au sens classique du terme, mais ne peuvent assurer la fonction primordiale de procréer. Ils passent par des phases d'incompréhension, de sentiment d'injustice et souvent d'autodépréciation de leur corps.

Il y a 30 ans, la première image de l'enfant était la photographie du nouveau-né à la maternité. Le développement de l'échographie l'a déplacée vers une représentation particulière, celle du fœtus, reconstruite maintenant en « 3D », mais la FIV renvoie plus en amont encore, puisqu'il s'agit de l'embryon à « 4 cellules », montrant ce qui était autrefois caché voire sacré. Nous, professionnels, avons souvent tendance à personnaliser les embryons, leur appliquant des adjectifs de beauté pour attester en fait de leur qualité à être implantés. (On parle de « bel

embryon », voire de « top embryon ») ; on sous estime certainement la résonance de ce vocabulaire anthropomorphique auprès de nos patients, d'autant qu'il peut même s'étendre aux spermatozoïdes et aux ovocytes !

Enfin, j'évoquerai le cas où la procréation médicalement assistée ne peut recourir aux gamètes des deux parents et fait appel au don. Les parents doivent alors intégrer dans leur projection un troisième corps : celui du donneur ou de la donneuse. Il est à noter qu'en France on ne pratique aucune sélection sur la base du statut socio- professionnel, de qualités physiques ou d'aptitudes particulières (sportif, musicien, etc.), à la différence des Etats-Unis, qui préservent néanmoins l'anonymat.

Dr Caroline ELIACHEFF

Ces échanges montrent que le « corps », ce sont des mots ; des mots différents selon qu'ils sont prononcés par le médecin, le biologiste, le sociologue... De même, pour le pédiatre, le pédopsychiatre, l'obstétricien, les parents, « l'enfant » ne se dit pas par les mêmes mots. Deux concepts, l'image inconsciente du corps, connectée sur le langage, et le schéma corporel, qui peut être préservé par la parole dite, montrent que celle-ci agit sur les effets de la maladie sur le corps. On sait que l'impact de cette parole est réel ; on en ignore cependant la nature. »

De la salle

Les lois de bioéthique distinguent les conditions d'utilisation des produits du corps humain et le statut du corps humain (pour lequel elles affirment un principe de non patrimonialité). Ces deux textes pourraient être révisés pour n'en faire qu'un.

David LE BRETON

Il serait sans doute opportun en effet de ne plus distinguer de la sorte la *persona* du corps. Toutefois ce sujet ne fera jamais consensus dans notre société désormais plurielle.

Nous avons tous évoqué l'altérité, et j'ai entendu au fil des débats de cette journée parler de la notion de fantôme dans le débat sur la greffe. La cohabitation avec un autre apporte souvent la métaphore de l'inclus, de la possession ou de la cohabitation. La greffe comporte des risques de dépersonnalisation, mais aussi de projections excessives sur la base de quelques informations fournies sur un donneur. Le système de « donneur de gamète à la carte » américain me semble à ce titre une dérive. La procréation médicalement assistée pose, de manière plus générale, une question fondamentale. Cette programmation ne consiste en effet plus en un don de la vie, mais en une pure émanation de la volonté des parents, et suppose donc une dette envers eux.

Dr Caroline ELIACHEFF

Marcel GAUCHET a beaucoup travaillé sur les « enfants du désir », et les conséquences qu'ils subissent. Les enfants sont majoritairement désirés de nos jours, et il pèse sur eux une nécessité d'être à la hauteur du désir exprimé. Cette nécessité est évidemment exacerbée en Chine, où est pratiquée la politique de l'enfant unique.

Conclusion

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, directrice générale de l'Agence de biomédecine

Je vous remercie tous pour nous avoir aidés à mieux comprendre les ressorts historiques et culturels des patients, des donneurs et des familles. Nous les aurons à l'esprit pour mieux les accueillir et remplir notre mission.

Je cède maintenant la parole au député Philippe GOSSELIN. Il a pris la tête en 2009 de la grande cause nationale « Don d'organe, don de vie, don de soi », et regroupé toutes les associations qui œuvrent au quotidien sur ce sujet.

Philippe GOSSELIN, député UMP de la Manche

Je me réjouis du foisonnement de travaux qui ont été menés sur ces thèmes délicats, dans la perspective d'une révision des lois de bioéthique. Ils s'ajoutent à ceux réalisés par l'Académie de Médecine, le Conseil d'Etat, la mission parlementaire, les Etats généraux, etc. et s'inscrivent dans la lignée de la grande cause nationale 2009. Ce thème a du reste bénéficié d'un enthousiasme étonnant, puisque la proposition de loi que j'ai déposée en octobre a immédiatement été retenue et qu'un collectif d'une quinzaine d'associations et fédérations s'est rapidement mobilisé. Ce sont ces organisations et leur million de bénévoles qui constituent le tissu du don en France.

En cette fin d'année 2009, le bilan de notre campagne s'avère satisfaisant mais pourrait encore être amélioré. Elle n'est en réalité par une fin en soi mais le commencement d'une action prolongée aux côtés de l'Agence de la biomédecine et de l'Etablissement français du Sang. Nous devons peser dans le débat sur la bioéthique, en mettant en avant nos propositions, par exemple un label pour les entreprises favorisant les pompiers bénévoles et les donneurs, ou encore une action continue dans les programmes scolaires. Pour l'heure, nous sommes parvenus à réunir pour la première fois des associations oeuvrant en faveur des dons sous toutes leurs formes, et à réaffirmer nos grands principes : gratuité, anonymat, dignité de l'homme, non marchandisation du corps. Notre leitmotiv a été d'informer, de sensibiliser et de communiquer sans relâche, car ce combat est permanent. Au-delà des difficultés et des légitimes questions éthiques, le don de soi est un hymne à la vie.

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE

Je vous remercie tous de votre écoute et de vos questions, qui ont témoigné de votre intérêt et enrichi nos débats. Nous avons le devoir envers les patients de mener nos activités au plus haut niveau technique, de sécurité et d'efficacité. La chaîne de soins qui sous-tend nos activités nécessite de mettre en relation tous les professionnels, nous nous y employons. Ces Journées visaient également à réfléchir à nos valeurs : humanité, fraternité, solidarité ; nous devons, comme pour les exigences techniques les porter au plus haut niveau.