

2^e ÉDITION

les Journées de l'Agence de la biomédecine

REGARDS
CROISÉS SUR
LA QUALITÉ
DE VIE

23 et 24 mai 2011
Centre Universitaire
des Saints-Pères – Paris

Résumé des interventions

 agence de la
biomédecine

SOMMAIRE « RESUME DES INTERVENTIONS »

JOURNEES DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE
Regards croisés sur la qualité de vie

Les 23 et 24 mai 2011 à Paris - Centre Universitaire des Saints-Pères

LES SEANCES PLENIERES DES JOURNEES DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE 1

LUNDI 23 MAI 2011

| | |
|---|-----------|
| SESSION 1 : DOPG Don d'Organes et Paroles de Greffés 1 | 4 |
| E. LEPRESLE | 5 |
| Dr G. COLAS, M. QUESNEY..... | 6 |
| SESSION 2 : Organisation du diagnostic génétique entre clinique et biologie | 8 |
| Pr S. ODENT | 9 |
| Pr M. GOOSSENS..... | 10 |
| Dr R. ELLES | 11 |
| SESSION 3 : Qualité de vie dans le contexte du don et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) | 12 |
| Dr E. BIRONNEAU | 13 |
| SESSION 4 : Epidémiologie - Méthodologie | 14 |
| R. ECOCHARD..... | 15 |
| Dr C. ELIE..... | 16 |
| Dr JB. BEUSCART | 17 |
| Dr B. STENGEL..... | 18 |
| SESSION 5 : L'Europe et la greffe | 20 |
| A. DE GUERRA | 21 |
| Pr CH. HIESSE | 22 |
| SESSION 7 : Prélèvement et greffe d'organe chez l'enfant | 23 |
| Dr MA. MACHER | 24 |
| FX. LAMY..... | 25 |
| Dr V. REITER-CHENEL, Dr C. LAMOTTE | 26 |
| SESSION 8 : Dépistage et diagnostic de la trisomie 21 | 28 |
| Dr B. SIMON-BOUY..... | 29 |
| Pr V. HOUFFLIN-DEBARGE | 30 |
| I. VILLE | 31 |
| SESSION 9 : Prise en charge thérapeutique et qualité de vie des receveurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) | 32 |
| Pr G. SOCIE | 33 |
| Pr D. BLAISE, AG. LE CORROLLER..... | 34 |
| F. MESNIL | 35 |

| | |
|---|-----------|
| SESSION 10 : Que se passe-t-il après la greffe ? | 36 |
| F. BAYER, K. BERNOIS | 37 |
| Dr S. CAILLARD | 38 |
| Dr J. ZUBER | 39 |
| SESSION 11 : Coopération internationale : enjeux et perspectives | 40 |
| Pr M. BENGHANEM GHARBI, Dr C. COUCHOUD | 41 |
| Pr A. HASAN RIZVI | 42 |
| SESSION 13 : Le patient acteur de la qualité | 43 |
| C. DEKEUWER..... | 44 |
| Pr M. KESSLER..... | 45 |
| SESSION 14 : Du génome à la maladie | 46 |
| B. JORDAN..... | 47 |
| L. LWOFF | 48 |
| V. DEPADT-SEBAG | 49 |
| SESSION 15 : La question de la fertilité dans la prise en charge des cancers chez le jeune | 50 |
| Dr M. DAUDIN | 51 |
| SESSION 16 : Bénéfice de la greffe thoracique | 52 |
| Dr G. THABUT | 53 |
| SESSION 17 : Collaboration internationale dans l'activité de cellules souches hématopoïétiques (CSH) | 54 |
| Dr C. MUELLER..... | 55 |
| A. BAOUZ | 56 |
| MARDI 24 MAI 2011 | |
| SESSION 19 : Vécu de la greffe pédiatrique | 57 |
| Pr P. NIAUDET | 58 |
| C. LOIRAT | 59 |
| Pr D. DEBRAY | 60 |
| SESSION 20 : Des décisions difficiles en assistance médicale à la procréation (AMP) | 61 |
| Dr J. BELAISCH-ALLART | 62 |
| Dr S. EPELBOIN..... | 63 |
| N. FRANCOIS..... | 65 |
| SESSION 21 : Les aspects immunologiques de la greffe | 66 |
| Dr C. ANTOINE..... | 67 |
| Pr I. DOXIADIS | 69 |
| SESSION 22 : DOPG Don d'Organes et Paroles de Greffés 2 | 70 |
| O. COUSTERE | 71 |
| Dr D. NOURY..... | 72 |
| SESSION 24 : Dialyse et greffe rénale | 74 |
| M. LASSALLE | 75 |
| F. SENS' Dr E. VILLAR | 76 |
| L. GERMAIN | 77 |

| | |
|---|-----------|
| SESSION 25 : Amélioration de la qualité et de la sécurité des soins : de l'intérêt de déclarer les EI en assistance médicale à la procréation (AMP)..... | 78 |
| Dr J. BELAISCH-ALLART | 79 |
| Dr J. CONARD..... | 80 |
| Dr A. PARIENTE-KHAYAT, G. LEMARDELEY, Dr H.CREUSVAUX..... | 81 |
| | |
| SESSION 26 : La greffe à partir du donneur vivant | 82 |
| Pr S. BRIANÇON | 83 |
| Pr J. HUBERT | 85 |
| Dr P. PFEFFER | 86 |
| R. MERLE | 87 |
| | |
| SESSION 27 : Prise en charge psychologique autour de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)..... | 88 |
| Y. ARNAULT | 89 |

LES SEANCES PLENIERES DES JOURNEES DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE

La qualité de vie : regards croisés

Les Journées traduisent une volonté de l'Agence de la biomédecine de rassembler l'ensemble des professionnels concernés par les domaines d'activité qu'elle encadre autour de moments privilégiés de partage et d'information.

Afin d'ouvrir l'échange entre les disciplines et de nourrir la réflexion sur ce qu'elles ont en partage, l'Agence de la biomédecine vous propose de réfléchir autour d'un sujet transversal et commun à toutes ses activités : la qualité de vie. Ainsi, deux moments dédiés vous permettront d'envisager la qualité de vie sous le regard original de la psychologie humaine puis sous celui de l'innovation.

Durant chaque séance plénière, un expert reconnu dans sa discipline livrera son regard sur la thématique choisie, puis échangera avec des membres du conseil d'orientation, du comité médical et représentants des différents domaines d'activité de l'Agence. Ensemble, ils répondront également aux questions de la salle.

Le 23 mai à 9h30 – le point de vue du psychiatre

« Le bonheur : une expression de la qualité de vie ? » par le Dr Christophe André, psychiatre, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris – Enseignant à l'Université Paris Ouest

On peut parler de la qualité de vie d'un malade. Mais peut-on lui parler de bonheur ? Cette notion n'est-elle pas subjective ? Voire, dans les périodes de grande adversité, écrasante ou déprimante ? Pourtant, la longue tradition de réflexion philosophique sur le bonheur, ainsi que les données scientifiques récentes du courant de la psychologie positive, peuvent éclairer les réflexions et les comportements des soignants comme des patients.

L'exposé du Dr Christophe André dressera un état des lieux sur la psychologie du bonheur et son étroite relation avec la qualité de vie ; il rappellera à cette occasion le rôle essentiel des psychologues et des équipes médicales pour aider à améliorer le bien-être subjectif et la santé émotionnelle des personnes prises en charge.

L'intervention du Dr Christophe André sera suivie d'un débat avec :

Pr Alain Leplège, Département d'Histoire et de Philosophie des Sciences, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité.

Dr Jacqueline Mandelbaum, membre du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, responsable du service de biologie de la reproduction, hôpital Tenon, Paris.

Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, responsable du service de génétique oncologique de l'Institut Curie.

Pr Jean-Paul Vernant, président du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, membre du conseil d'orientation, hématologue, service d'hématologie clinique du groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, Paris.

Le 24 mai à 11h30 – le point de vue de l'expert en Innovation

« L'innovation au service de la qualité de vie » par Marc Giget, professeur au Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris – Président de l'Institut Européen de Stratégies Créatives et d'Innovation

L'homme est la mesure de toute chose. Est-ce alors, comme l'évoquait Anatole France, que « *L'homme ne connaîtra de l'univers que ce qui s'humanisera pour entrer en lui* » ?

Alors qu'aujourd'hui le progrès suscite parfois davantage l'inquiétude que l'espérance, comment peut-on rapprocher les notions d'innovation et de qualité de vie ?

L'exposé de Marc Giget éclairera comment l'innovation, à travers l'histoire, contribue à l'amélioration de la qualité de la vie et à l'intégration des attentes profondes des individus et de la société. Il expliquera comment la coopération entre acteurs et partenaires variés autour de la personne est un facteur clef du progrès et du bien-être humain.

L'intervention de Marc Giget sera suivie d'un débat avec :

Dr Ségolène Aymé, généticienne, directrice d'Orphanet.

Pr Claudine Esper, membre du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, professeure à la faculté de droit de l'Université Paris-Descartes – Paris V.

Dr Bernard Nicolle, membre du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, chirurgie gynécologique, infertilité et fécondation in vitro, clinique du Val d'Ouest d'Ecully.

Christian Saout, président du collectif interassociatif sur la santé (CISS).

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 1 : DOPG Don d'Organes et
Paroles de Greffés 1**

Le don influence-t-il le vécu du deuil ?

E. LEPRESLE

Agence de la biomédecine

Pourquoi cette question ? Est-ce parce que certains personnels de coordination rapportent, dans des circonstances particulières, avoir hésité à recueillir la position du défunt vis-à-vis du don d'organes, que certains réanimateurs ont pu faire le choix de ne pas appeler la coordination, compte-tenu du contexte de mort encéphalique de leur patient ? Tout se passe alors comme si, en plus de la mort de leur proche, qu'il faudra inexorablement annoncer, le fait d'aborder la question du don d'organes constituait une violence supplémentaire inacceptable, susceptible de rendre le deuil des proches plus difficile. Comment aborder cette question pour moi qui suis réanimateur et philosophe et non psychologue ?

Peu d'études ont été réalisées sur le sujet, elles concernent de plus un petit nombre de personnes, où s'intéressent à des spécificités culturelles.

Le deuil apparaît comme un processus personnel, dynamique et complexe qui se déroule dans le temps. Un certain nombre de facteurs capables de retentir sur le processus de deuil sont toutefois identifiés : le souvenir des événements qui entourent le décès, les questions sans réponse, le sens donné à l'expérience de la mort, la manière de vivre avec l'absence du défunt, la qualité du support social, etc. Ici, le don apparaîtra comme un don de vie, stratégie pour gérer sa souffrance, là il sera entendu comme un sacrifice demandé.

Je tenterai de déconstruire la situation de la mort encéphalique, dans son contexte de la réanimation hospitalière, considérant avec Jankélévitch que la mort est la pire des violences.

Violence des mots, violence des situations, violence vécue par les proches depuis l'épisode qui a conduit le patient en réanimation, violence des comportements, enfin violence d'une mort qui se dit mais ne se voit pas. Sur quoi se fonde la vérité de la mort ? La peur de ne pas être vraiment mort, n'est-elle pas dans notre inconscient collectif ? Chacun réagira à la mort de son proche avec ses propres ressources. L'indifférence face à ces événements émotionnels forts et ambivalents, où une simple réponse technique n'est-elle pas la pire des violences ?

Face au défunt s'affrontera alors ce que la loi commande, le recueil de sa non opposition et ce qu'ordonne la tradition sacrée, cultuelle ou culturelle, ce qu'exigent les croyances relatives au cadavre. La demande de don apparaît ainsi dans une chaîne de violences qui préludent au deuil. Quelques témoignages rapportent des proches regrettant l'avis qu'ils ont rapporté, d'autres montrent des désaccords familiaux sur le sujet du don, allant à l'encontre du besoin de cohésion et de rassemblement nécessaire à ce stade de deuil. Peu d'entre eux imposent le recours à l'aide du psychologue et de plus comment savoir ce qui revient à la perte de l'être cher et ce qui revient à la demande de don. Connaître l'avis du défunt et donc l'avoir recherché et respecter ses dernières volontés peut être apaisant pour les proches, et valorisant pour la personne décédée.

D'autres témoignages épars de coordinations rapportent des agressions verbales lors de la recherche de la position du défunt, comme si cette demande était indécente ou honteuse. Mais là encore est-ce une colère contre la mort ou contre le don dans ce temps malmené par la finalité du prélèvement ? Dire ce que l'autre aurait voulu dans l'incertitude de la position du défunt peut générer un conflit intérieur auquel vient se mêler l'aspect symbolique et imaginaire du don d'organes. Ce qui peut faire mal, c'est l'impression d'avoir été bousculé, de ne pas avoir été écouté, entendu, respecté, compris dans ses particularités culturelles.

Sur ces violences, nous pouvons intervenir par le professionnalisme des acteurs, la connaissance des cultures, des religions, l'apprentissage de la gestion des situations de crise, le respect des rites funéraires, l'écoute des personnes, la communication et ainsi ne pas ajouter de violence supplémentaire à celle de la mort.

« Coordination : mode de vie havrais »

Dr G. COLAS, M. QUESNEY

Groupe hospitalier Le Havre

Au commencement :

Description et déclinaison du processus

=> Logigramme

=> la « Bible »

Le principe du débriefing :

Les réunions mensuelles :

A date fixe

De durée fixe

Ouvertes à tous, y compris extra établissement

=> Espace de parole

A compte rendu systématique rapide

Débriefing :

Chaque PMO est raconté par les acteurs

=> toutes les péripéties

=> mesures correctives immédiates

=> mesures préventives pour le futur

par qui ?

dans quels délais ?

on vérifie : suivi.

C'est notre espace de communication :

Libre sans frein hiérarchique ni censure

Sans restriction

Concret (métier +++)

=> Prise de décision collégiale

Tout le monde est au courant

Ça marche :

Transmissions efficaces

Niveau d'information homogène

Pas mal de visiteurs

C'est pour ça qu'on est certifié

Témoignage de Yolande DENIS, greffée qui a bénéficié d'une transplantation rénale en 1990 et dont le greffon est toujours fonctionnel 20 ans après.

Thème : Qualité de vie, malgré les obstacles, les contraintes et les difficultés psychologiques qui surgissent à chaque étape de l'insuffisance rénale :

La période pré-greffe, incluant l'attente de la greffe

L'annonce de la greffe

Le vécu après la greffe

Greffe(s) et projet de vie chez les jeunes insuffisants rénaux.

Commentaire :

Il s'agit d'un témoignage personnel, mais je ne peux faire abstraction d'un engagement associatif d'une quinzaine d'années, responsabilité qui m'a permis des échanges fréquents avec des dialysés et des transplantés.

Je précise que je ne suis ni psychologue ni médecin, simplement une « patiente », dans les deux sens du terme, qui tente d'exprimer des ressentis et des vécus avec son langage de patiente.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 2 : Organisation du
diagnostic génétique entre clinique
et biologie**

Organisation du diagnostic clinique

Pr S. ODENT

Service de Génétique Clinique- CHU de Rennes- Centre de Référence Maladies Rares « CLAD-Ouest ».

La génétique est une discipline médicale transversale, clinico-biologique, s'appuyant sur un réseau de généticiens cliniciens, cytogénéticiens et moléculaires qui travaillent en étroite collaboration.

La consultation de génétique a pour particularité de concerner non seulement un individu mais aussi sa famille.

Les consultations de génétique ont plusieurs rôles :

Faire le diagnostic de maladies génétiques

Participer au suivi des patients atteints d'une affection rare potentiellement génétique (notamment maladies du développement ou « syndromes malformatifs »)

Donner un conseil génétique, chez un malade et/ou ses apparentés

Notamment dans des situations dites de « médecine prédictive » chez les apparentés asymptomatiques d'un patient chez lequel a été identifiée une mutation, dont ils peuvent se révéler porteurs (diagnostic pré-symptomatique)

Notamment dans le domaine de l'oncogénétique (dépistage des formes héréditaires de prédisposition aux cancers, principalement cancers du sein-ovaires et cancers colorectaux...)

Participer à l'organisation du diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) en cas de maladie connue « d'une particulière gravité, et non curable au moment du diagnostic », si la (les) mutation(s) responsable(s) a (ont) été identifiée(s). Mais le généticien intervient aussi pour des avis pendant la grossesse en cas d'anomalie fœtale. Il est un des acteurs des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Dans le cadre de ces diverses activités, les médecins généticiens sont amenés à prescrire des analyses génétiques en prenant en compte toutes les conséquences individuelles et familiales, le coût et les difficultés d'interprétation de certaines d'entre elles.

Ils sont maintenant assistés de conseillers en génétique qui doivent travailler sous la responsabilité d'un médecin généticien (**Décret n°2007-1429 du 3 octobre 2007 relatif à la profession de conseiller en génétique**). Les conseillers en génétique effectuent des consultations par délégation. Ils peuvent participer aux consultations pluridisciplinaires, et à l'activité des centres de diagnostic prénatal.

Les tests génétiques ne doivent être prescrits que s'ils ont une utilité clinique et uniquement dans le cadre d'un suivi médical individualisé. Le consentement de la personne ou de son représentant légal est obligatoire. Les tests génétiques ne peuvent être prescrits chez un mineur que s'il existe un bénéfice immédiat pour lui ou sa famille.

Les laboratoires sont de 2 types : 1) ceux qui réalisent uniquement des analyses de premier niveau : analyses de réalisation simple, dont le protocole est bien défini, ou des analyses susceptibles d'être pratiquées de manière courante (kits) 2) ceux qui réalisent en sus des analyses de premier niveau des analyses très spécialisées et complexes ou qui sont parfois unique recours en France pour certaines maladies rares.

Organisation du diagnostic biologique

Pr M. GOOSSENS

Service de Biochimie et Génétique, INSERM 955 - Université Paris-Est Créteil Val de Marne (UPEC) Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, France

En France, l'activité de diagnostic prénatal et de diagnostic génétique des maladies génétiques est encadrée réglementairement : loi de bioéthique, décret n°2006-1661 relatif au diagnostic prénatal et au diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro et décret n°2008-231 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Née de la loi de Bioéthique du 6 août 2004, l'Agence de la biomédecine (ABM) rassemble sous une même autorité l'ensemble de ces activités et en assure en particulier le suivi, l'évaluation et le contrôle. Les établissements qui hébergent ces activités doivent être autorisés par les ARS et les praticiens agréés par l'ABM. Les laboratoires transmettent à l'ABM un bilan annuel d'activité. Celui de 2009 fait état de 158 laboratoires autorisés pour environ 180 000 analyses (70 000 de cytogénétique et 110 000 de génétique moléculaire non limitée) couvrant le diagnostic d'un millier de maladies génétiques différentes. En complément de ces laboratoires, souvent très spécialisés et hébergés par des CHU, il existe 81 laboratoires ayant une activité de génétique moléculaire à autorisation limitée couvrant des maladies génétiques relativement fréquentes pour lesquelles les examens sont de réalisation simple et inscrits - ou en passe de l'être - à la NABM (hémochromatose génétique et thrombophilie par exemple). Par ailleurs, il est à noter qu'une fraction significative des activités de cytogénétique concerne le caryotype qui est inscrit à la NABM.

L'organisation des activités de réalisation complexe pose des problèmes spécifiques qui ont conduit les professionnels à proposer à la DHOS (DGOS) une organisation en réseaux interactifs à l'échelle du territoire national. Ces réseaux ont fait l'objet de soutiens financiers reconductibles sous forme d'enveloppes fléchées, complémentaires du financement institutionnel. Depuis 2001, ces programmes ont concerné successivement la mucoviscidose (circulaire DHOS-OPRC 2001-505), l'oncogénétique constitutionnelle (circulaire DHOS-OPRC 2002-454), les maladies neurologiques, musculaires, neurosensorielles, et les retards mentaux (**circulaire DHOS-OPRC n° 2003-227**), les autres maladies héréditaires (circulaires DHOS-OPRC 2005-243 et 2006-155). En 2007, un programme a spécifiquement concerné la détection **des microremaniements chromosomiques** par CGH array (circulaires DHOS-OPRC 2007-35 et 2007-455). L'une des principales missions de ces réseaux est de coordonner à l'échelle nationale la mise en œuvre des actes complexes et d'établir pour chacune des maladies des arbres décisionnels pour le diagnostic génétique incluant idéalement les conditions de prescription (voir site web ANPGM - <http://194.167.35.142/anpgm>).

La mise en place de la T2A a introduit des difficultés spécifiques liées en particulier au manque de visibilité et de traçabilité des dotations allouées aux établissements de santé via les enveloppes MIGAC-MERRI. De plus, certains établissements facturent ces activités, et la DGOS a été alertée quant aux effets désastreux de telles pratiques sur le fonctionnement en réseaux nationaux.

Plus récemment, le Plan Maladies Rares 2 a proposé de compléter et pérenniser ce dispositif. En interaction avec la structuration des centres de références, il a été proposé de mieux structurer les laboratoires spécialisés autour de plateformes nationales permettant :

- d'atteindre, par redéploiement, les masses critiques nécessaires pour un diagnostic performant
- d'optimiser les moyens d'investigation lourds nécessaires à la réalisation des examens biologiques des centres de référence, notamment pour les approches à haut débit (séquençage et CGH array)
- de mettre au service des malades les avancées technologiques et scientifiques et à assurer la qualité des tests et de leur interprétation.

L'identification des plateformes nationales, l'évolution de leurs modalités de financement et de fonctionnement et l'organisation des approches à haut débit dans le cadre des activités de diagnostic constituent des enjeux majeurs du PNMR2.

Genetic Services in the UK

Dr R. ELLES

Clinical Director, Genetic Medicine, St Mary's Hospital Manchester.

In this presentation I will outline how Genetic services are organised, regulated and funded in the UK,

Since the development of the first service in the UK for Medical Genetics in 1948 there has been a conscious attempt to temper the application of science and technology within a consensus ethical framework for clinical care and counseling for patients and families at risk of genetic disorders. This policy is encapsulated in the concept of the integrated genetic service.

In England Genetic services (clinical and laboratory) are provided from 17 multidisciplinary units integral to National Health Service teaching hospitals. These are tertiary referral units with activities defined by a nationally approved service definition. They serve one or more Regional populations of 3-6 million. They have contracts with fund holding Primary Care clusters co-ordinated by a Specialised Services Commissioning Team.

Regional Genetics Centres are linked by collaboration which has generally outweighed competitive tendencies. Joint working has been underpinned by well founded professional organisations and strengthened by government investment promoting co-ordination particularly following the 2003 White Paper 'Our inheritance, our future'.

This policy is exemplified by the UK Genetic Testing Network which is designed to promote equity of access to molecular genetic services. The UKGTN evaluates genetic tests for clinical utility, approves referral criteria, defines the normal care pathway and recommends that tests be added to the list of NHS purchased services. The UKGTN has encouraged joint working between Genetic Centres; examples include the co-ordinated specification and procurement of a single Laboratory Information Management System by twelve laboratories opening the possibility of interoperability and communication. A second example is the Diagnostic Mutation Data base, hosted by the National Genetics Reference Laboratory; which allows collection and sharing of mutation data from all UKGTN laboratories.

To date UK policy and guidelines in Genetics have been overseen by the Human Genetics Commission which has produced reports for example on the use of personal genetic information and guidelines on direct to consumer testing. From 2011 onwards individual policy questions will be considered by expert task groups.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 3 : Qualité de vie dans le
contexte du don et de la greffe de
cellules souches hématopoïétiques
(CSH)**

Cas clinique sur ce sujet issus de séances du comité Donneur vivant

Dr E. BIRONNEAU

Agence de la biomédecine

La loi de bioéthique de 2004 a repris ce qui avait été réglementé par la précédente loi sur les conditions nécessaires à la réalisation d'un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques par voie médullaire sur donneur vivant mineur ou majeur sous tutelle. Ce prélèvement ne peut être réalisé que par dérogation et sous certaines conditions obligatoires.

La possibilité d'une greffe familiale est envisagée, en l'absence d'alternative, par l'équipe médicale prenant en charge un malade. En 2009, 637 greffes apparentées ont été réalisées contre 901 greffes à partir de donneurs du fichier de donneurs volontaires.

Les donneurs de moelle osseuse apparentés et non apparentés sont informés des bénéfices pour le receveur et des risques encourus pour eux-mêmes. Les tests nécessaires à la compatibilité et à l'évaluation du risque médical sont ensuite effectués par l'équipe médicale.

Dans le cas d'une greffe à partir d'un donneur enfant mineur l'équipe médicale s'engage à rechercher un donneur majeur avant d'y recourir. Les parents doivent donner leur accord écrit et signé au prélèvement. La législation prévoit que leur consentement libre et éclairé est recueilli par le juge du tribunal ainsi que l'audition de l'enfant et de ses parents par un comité de 5 experts indépendants réunis par l'agence de la biomédecine. Ce comité évalue la compréhension des risques encourus et des bénéfices à la greffe ainsi que l'aptitude de l'enfant à ce don. Le comité a la possibilité de refuser sans le motiver, la réalisation du prélèvement, en 2010 aucun refus n'a été exprimé par les comités.

Depuis 2007 le nombre de donneurs auditionnés par les comités varie de 90 à 115 par an, et les donneurs auditionnés sont exclusivement des frères ou sœurs du malade receveur. Les moyennes d'âge de donneurs et receveurs en 2010 sont similaires respectivement 9.2 et 9.9 ans. 1 seul donneur adulte sous tutelle a été auditionné. Sur les 105 donneurs auditionnés, 25 avaient moins de 5 ans.

La répartition selon les sexes entre donneurs et receveurs est superposable et équilibrée 50.5% des donneurs sont des garçons.

La tenue des comités, organisée par les secrétariats de l'agence de la biomédecine, est conditionnée par la transmission des informations médicales et de sécurité sanitaire, et par la convocation des parents et de l'enfant. L'urgence de la greffe ou l'éloignement de cellule familiale (famille éclatée et recomposée, familles étrangères vivant partiellement en France) complique l'organisation de ces entretiens.

Le contexte néoplasique et la gravité de la maladie du receveur augmentent la charge émotionnelle exprimée lors des entretiens. La préoccupation première des familles est la guérison de l'enfant malade et la participation et la possibilité de greffe en intrafamilial avec autre enfant, est vécue comme une « chance » pour le malade. Même si l'inquiétude de l'intervention pour prélèvement existe elle est souvent minorée par rapport à ce que vit le malade. Lors de l'entretien avec le comité, les membres vont s'attacher à renforcer la prise de conscience du geste du don pour le donneur, les informations reçues par la famille de la part de l'équipe et recentrer le débat autour de l'enfant donneur. L'émotion liée à ce contexte n'a pas toujours permis de bien réaliser de la part des parents ou de l'enfant ce que le don pouvait représenter dans la relation entre les 2 enfants ni d'évoquer l'impact sur le donneur de la survenue de complications post greffe ou d'échec qui doivent être envisagées mais sont souvent éludées par les familles. Cet échec peut en effet être vécu comme très culpabilisant par l'enfant donneur. Ce temps consacré au donneur peut aider cette famille à mieux différencier dans le traitement la part de la chimiothérapie et la part de la greffe.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 4 : Epidémiologie -
Méthodologie**

Comment décroître l'excès de mortalité sur la liste d'attente ?

Dr R. ECOCHARD (1,2) L. BOUAOUN (1,2)

Travail réalisé en collaboration avec Emmanuel VILLAR (2,3) et les conseils du Dr Cécile COUCHOUD (4) dans le cadre d'une réponse à un appel d'offre de l'Agence de biomédecine.

¹ : Hospices Civils de Lyon, Département de Biostatistique, Lyon, France.

² : Université de Lyon 1, UMR CNRS 5558, Lyon, France.

³ : Hospices Civils de Lyon, Département de Néphrologie et transplantation rénale, Hôpital Lyon sud, Pierre-Benite, France.

⁴ : Registre REIN, Agence de la biomédecine, France

Contexte

Les patients inscrits sur la liste d'attente d'un greffon rénal sont en meilleure santé que ceux qui vont restés en dialyse. Cependant, certains sous-groupes de patients avec comorbidités pourraient subir un excès de risque de décès alors qu'ils sont sur la liste d'attente pour une greffe rénale par comparaison à ceux qui vont être greffés.

Méthodes

L'excès de risque (ER) de décès et ses déterminants ont été explorés chez 21 079 patients incidents en utilisant les méthodes de survie relative et en tenant compte de l'accès à la liste d'attente et à la transplantation rénale.

Résultats

Sur un total de 45 013 personnes-années de suivi, 7 224 décès ont été observés. Parmi ceux-ci, 5 956 (82%) l'ont été en excès par rapport à la population générale de même sexe et même âge (ER : 13.2 [12.9 - 13.6] décès pour 100 personnes-années (PA)). Les patients jamais inscrits sur la liste d'attente étaient plus vieux et avaient plus fréquemment des comorbidités associées alors que les caractéristiques des patients inscrits et des patients transplantés pendant le suivi ne différaient pas. L'ER était de 16.2 [15.8 - 16.6] décès pour 100 PA pour les patients en dialyse non inscrits et variaient peu dans le temps. Chez les patients dialysés en attente d'un greffon, l'ER était de 1.77 [1.37 - 2.16] décès pour 100 PA mais augmentait de 45% chaque année restée sur la liste d'attente (IC 95% : 18 % à 79 %; p=0.0005). Le délai avant l'inscription (p=0.004), le délai depuis l'inscription (p<0.001), l'âge supérieur à 65 ans (p=0.008), la maladie rénale initiale (p=0.028) et le nombre de comorbidités (p=0.035) étaient des facteurs indépendants d'excès de risque de décès chez les patients en attente d'un greffon rénal. Chez les patients transplantés, l'ER était de 1.03 [0.74 - 1.32] décès pour 100 PA et stable dans le temps.

Conclusions

Notre étude quantifie le phénomène de sélection de patients en meilleure santé pour la transplantation. Cette étude mesure également le degré d'augmentation annuel de l'excès de risque pour les patients en attente d'un greffon, en particulier en présence de comorbidités. Ces résultats nous poussent à imaginer des solutions pour accélérer l'accès à la transplantation rénale dans certains groupes de patients.

2^{ème} approche : Intérêt de la modélisation de la mortalité en excès et de la mortalité relative dans l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse

Dr C. ELIE¹, P. LANDAIS¹, Y. DE RYCKE²

¹ Université Paris Descartes, Faculté de Médecine ; APHP Service de biostatistique, EA 4472, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de sèvres, 75015 Paris. caroline.elie@parisdescartes.fr

² Service de biostatistique, Institut Curie, Paris.

La modélisation de la surmortalité d'une cohorte de patients atteints de maladie chronique requiert la prise en compte de la mortalité attendue en population générale. Pour cela, deux types de modèles sont utilisés : la modélisation de la mortalité en excès et la modélisation de la mortalité relative. L'excès de mortalité est estimé à partir d'un modèle de risques additif en soustrayant la mortalité attendue de la mortalité observée. La mortalité relative est estimée à partir d'un modèle de risques multiplicatif en divisant la mortalité observée par la mortalité attendue. Bien que le modèle additif soit majoritairement utilisé, aucun élément ne permet d'orienter le choix vers l'une ou l'autre des deux approches.

L'objectif de cette présentation est de rappeler les principes et l'interprétation de ces deux types de modèle et de comparer leurs résultats dans une cohorte de 5115 patients en insuffisance rénale terminale dialysés entre 2002 et 2006 dans 8 régions (registre REIN).

Aussi bien en analyse univariée qu'en analyse multivariée, les deux modèles peuvent aboutir à des conclusions différentes. Si l'effet de la modalité de dialyse et de la néphropathie initiale sont similaires, l'effet du sexe et de l'âge différent d'un modèle à l'autre. Ces résultats montrent la complémentarité des deux modèles pour mieux comprendre quels facteurs influencent la survie des patients en dialyse. Nous proposons un nouveau modèle, dit « combiné », qui intègre simultanément les deux composantes, mortalité en excès et mortalité relative. Chez les patients en dialyse, ce nouveau modèle combiné conclut à la nécessité de modéliser conjointement la mortalité en excès et la mortalité relative et permet une estimation correcte de l'effet des covariables sur la mortalité en excès et la mortalité relative.

3^{ème} approche : Les risques concurrents dans les analyses de survie en dialyse

Dr JB. BEUSCART

CHU Claude Huriez, Lille

Les patients en insuffisance rénale chronique terminale peuvent être traités par dialyse péritonéale (DP), hémodialyse (HD), ou transplantation rénale. En France, la transplantation rénale est le plus souvent réalisée après initiation de la dialyse par DP ou HD. Dans les analyses de survie en dialyse, les patients traités par dialyse peuvent donc présenter essentiellement deux événements : la transplantation rénale ou le décès. Le suivi des patients est généralement interrompu après une transplantation car la probabilité de décès et les facteurs de risques de décès sont alors modifiés de façon importante.

Un risque concurrent (*competing risks* en anglais) est un événement qui peut empêcher l'observation du décès ou en modifier la probabilité de survenue. Si le but d'une étude est d'analyser la probabilité de décès en dialyse, la transplantation rénale devrait donc être considérée comme un risque concurrent. Dans les analyses de survie en dialyse, la transplantation rénale n'est pas généralement pas traitée comme un risque concurrent et les patients transplantés sont censurés à la date de transplantation. Du fait de l'hypothèse de censure indépendante, ces analyses de survie classiques admettent que la transplantation est réalisée chez les patients en dialyse indépendamment de leur probabilité de décès.

De nombreuses études ont clairement montré que l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale dépend de nombreux facteurs physiques, psychiques, socio-culturels qui influencent également la probabilité de décès en dialyse. Les patients inscrits sur liste ont par conséquent une probabilité de décès bien inférieure aux autres patients dialysés. Il y a donc violation de l'hypothèse d'indépendance lorsque la transplantation rénale est censurée. Dans cette situation, les méthodes d'analyse classique de survie ne sont pas valides car leurs résultats peuvent être biaisés et leur interprétation erronée.

Le but de cette présentation sera donc de démontrer que le sous-groupe des patients inscrits sur liste d'attente de greffe biaise les résultats d'analyse de survie si les méthodes classiques sont utilisées. Nous analyserons une cohorte de patients traités par dialyse entre 2002 et 2008, enregistrés dans la base de données REIN via le logiciel DIADEM. L'information sur l'inscription sur liste d'attente est très fiable car le logiciel DIADEM est relié au logiciel CRISTAL, logiciel national des patients inscrits sur liste et d'allocation des greffons rénaux. Sur cette population, nous étudierons :

La différence entre les estimations de survie obtenues par la méthode de Kaplan Meier et la méthode des risques concurrents

La différence entre la survie estimée sur la population réelle et une population simulée, où la greffe ne serait pas possible

Les incidences cumulées d'évènement après stratification sur l'inscription sur liste

Les facteurs influençant l'accès à la greffe et le décès en dialyse

Les biais de résultat et d'interprétation liés à l'inscription sur liste dans une analyse multivariée sur la probabilité de décès en dialyse.

CKD-REIN, une cohorte nationale sur la maladie rénale chronique

Dr B. STENGEL

Inserm, CESP, U1018

La maladie rénale chronique, définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire au-dessous de 60 mL/min/1,73 m², quelle qu'en soit la cause, affecte environ 4 à 5% des adultes. Elle augmente de façon considérable la mortalité, en particulier cardiovasculaire. Le risque est plus faible d'évoluer vers le stade terminal nécessitant la dialyse ou une greffe de rein, mais cette transition constitue une situation à haut risque clinique et fort impact sur la qualité de vie des patients, génératrice de dépenses de santé majeures. On ne connaît pas suffisamment aujourd'hui les déterminants psychosociaux, environnementaux, biologiques et génétiques, ainsi que les biomarqueurs, associés à la sévérité de la maladie rénale chronique et ses complications pour proposer une prévention efficace. Il est également urgent d'identifier les pratiques cliniques, les services et les modalités d'organisation des soins les plus efficaces pour améliorer le pronostic et réduire les coûts de cette maladie.

La cohorte CKD-REIN est la première grande étude de cohorte menée en France sur un échantillon représentatif de 3600 patients avec une maladie rénale chronique suivis en néphrologie. Elle a pour but d'étudier l'impact d'un ensemble de facteurs psychosociaux, environnements et génétiques, et leurs interactions, sur le pronostic de la maladie et ses complications, le risque d'évoluer vers le stade terminal ou le décès, ainsi que sur la survenue d'événements aigus ou chroniques, en particulier, maladies cardiovasculaires et osseuses, insuffisance rénale aiguë et infections; d'identifier de nouveaux biomarqueurs d'évaluation du pronostic; et d'évaluer l'impact des pratiques cliniques, telles que la prise en charge de l'hypertension et des complications métaboliques, et des modes d'organisation des soins sur le risque de progresser vers le stade terminal, le respect des recommandations cliniques, la qualité de vie des patients, les hospitalisations, la mortalité et les coûts. CKD-REIN est un complément essentiel au registre national REIN des patients traités pour insuffisance rénale terminale. Son but diffère de celui de la cohorte Constances, aussi candidate à cet appel à projet, qui permettra d'évaluer en population la prévalence de la maladie rénale chronique et la part des personnes dépistées suivies en néphrologie. Les aspects les plus innovants du projet consistent à suivre l'évolution de la maladie rénale durant et après le démarrage du traitement de suppléance chez des patients de 50 consultations de néphrologie, publiques ou privées réparties sur l'ensemble du territoire français, et à mener des comparaisons internationales sur les pratiques médicales. CKD-REIN recueillera un grand nombre de données sur les patients, les praticiens, les services de soins et les coûts, annuellement durant les 5 ans de suivi. Une biobanque de sang et d'urines sera constituée sur l'ensemble des patients en début et fin d'étude, et à 1 an et 3 ans sur un sous échantillon.

Le projet CKD-REIN constituera une plateforme de recherche unique sur la maladie rénale chronique permettant de répondre aux besoins des pouvoirs publics, des cliniciens, des chercheurs et des industriels. Les principales retombées attendues de l'étude dans le domaine médical concernent l'identification de facteurs de risque potentiellement modifiables permettant d'éviter ou de réduire la progression et les complications de la maladie, ainsi que de nouveaux outils visant à mieux caractériser les patients à haut risque. Pour la santé publique, l'identification des pratiques médicales et des modes d'organisation les plus coût-efficaces permettra d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients et de réduire les coûts de la maladie. Par exemple, un moyen efficace permettant de réduire de seulement 3/1000 la prévalence de l'insuffisance rénale terminale, dont le coût actuel des traitements est de 4 milliards par an, permettrait d'économiser 12 millions d'euros.

| | | |
|--|--|---|
| Acronym of the project | CKD-REIN | |
| Titre du projet en français | Maladie Rénale Chronique - Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie | |
| Project title in English | Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network | |
| Project's coordinator | Name : STENGEL Bénédicte Institution : Université Paris-Sud, UMRS 1018 Laboratory : Centre for research in Epidemiology and Population Health, CESP, Team 10, Obesity, Diabetes, and Kidney disease Epidemiology | |
| Organization of the coordinating partner | Laboratory/Institution(s)/ Hospital Paris-Sud Univ, UMRS 1018 | Research organization reference Paris-Sud Univ |
| Type of cohort | <input type="checkbox"/> general population <input checked="" type="checkbox"/> patients | <input type="checkbox"/> French area only <input checked="" type="checkbox"/> part of multinational cohort |
| Main topic | Determinants, biomarkers, practice patterns, and process of care associated with chronic kidney disease outcomes | |
| Duration | 8 years | |
| Requested funding | 11 281 886€ | |

Organization of the partner(s)

| | |
|---------------------------------|--|
| Partner 1 – Stengel B | PARIS-SUD UNIVERSITY |
| Partner 2 – Jacquelinet C | BIOMEDICINE AGENCY |
| Partner 3 – Robinson B | ARBOR RESEARCH |
| Partner 4 – Massy Z | AMIENS UNIVERSITY HOSPITAL, Nephrology |
| Partner 5 – Combe C | BORDEAUX 2 UNIVERSITY HOSPITAL, Nephrology |
| Partner 6 – Fouque D, Laville M | LYON 1 UNIVERSITY HOSPITAL, Nephrology |
| Partner 7 – Frimat L | NANCY UNIVERSITY HOSPITAL, Nephrology |
| Partner 8 – Briançon S | NANCY UNIVERSITY HOSPITAL, PUBLIC HEALTH |
| Partner 9 – Pascal C | LYON 3 UNIVERSITY, Economy |
| Partner 10 – Tebbakha R | PICARDIE BIOBANK |
| Partner 11 – Lathrop M | CENTRE NATIONAL DE GENOTYPAGE |
| Partner 12 – Schanstra JP | INSERM, I2MR, U858 |

Lundi 23 mai 2011

SESSION 5 : L'Europe et la greffe

Les projets européens : impact et coordination des organisations nationales

A. DE GUERRA

Agence de la biomédecine, Unité Recherche et Projets européens, Direction médicale et scientifique

Depuis environ 10 ans, l'Union européenne a pris une part de plus en plus prépondérante dans le secteur du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules. Cet engagement s'est manifesté sous plusieurs formes : enquêtes, déclarations, incitations, mais surtout vote de deux directives visant à réglementer les pratiques dans le domaine (directive 2004/23/EC concernant la qualité et la sécurité des tissus et cellules d'origine humaine ; directive 2010/53/EC, définissant des normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation).

Parallèlement, la Commission européenne a soutenu cette action en finançant, à travers plusieurs Directions Générales (en particulier DG SANCO) plusieurs projets collaboratifs permettant aux acteurs du secteur, spécialement les acteurs institutionnels, de pouvoir rassembler leurs compétences, leurs points de vues et leurs idées.

On peut classer grossièrement ces projets en deux catégories :

Les projets destinés à préparer la conception des directives : il s'est agi surtout de préparer la directive 2010/53/EC, via en particulier les projets Alliance-O et DOPKI, dont les conclusions ont été largement utilisées.

Les projets destinés à mettre en œuvre les directives : EQSTB, EUSTITE (directive 2004/23/EC), EFRETOS, ODEQUS (directive 2010/53/EC et plan d'action accompagnant la directive).

Depuis le premier projet de ce type, Alliance-O, coordonné par l'Agence de la biomédecine et financé par la DG Recherche européenne, un véritable réseau s'est mis en place conduisant à une concertation importante entre les différentes agences européennes (« autorités compétentes ») en charge du prélèvement et de la transplantation.

La participation des professionnels : les projets EULID et ELIPSY

Pr CH. HIESSE

Service de néphrologie et de transplantation rénale, Hôpital Foch, Suresnes, France

On observe en Europe depuis le début des années 2000 une croissance régulière de l'activité de greffe d'organes à partir de donneurs vivants, particulièrement en ce qui concerne le rein. Ce fait est d'abord la conséquence de la situation de pénurie quantitative et qualitative d'organes qui s'accroît dans la plupart des pays, mais il est aussi lié à l'amélioration des techniques chirurgicales qui permettent, grâce à la coelioscopie, d'effectuer des prélèvements de façon moins invasive. Mais si la greffe de DV présente d'incomparables avantages pour les receveurs, elle n'est pas sans soulever de très nombreuses questions éthiques : d'abord parce qu'elle implique un donneur qui est une personne en bonne santé soumise à des risques physiques, psychologiques et sociaux. Il s'agit également du risque de dérive marchande de cette pratique. Les différents pays Européens ont répondu de façon extrêmement diverse à ces questions selon l'historique du développement de la greffe dans chacun des pays et l'implication respective plus ou moins importante des pouvoirs publics et des professionnels. A l'échelon de l'Union Européenne et du Conseil de l'Europe, des recommandations ont été formulées, et des principes ont été écrits dans le protocole de la conférence d'Oviedo, plus récemment dans la directive européenne « organes », mais ils demeurent généraux et sont loin d'avoir été transposés dans les législations des différents Etats.

Le projet EULID, financé par la Public Health Executive Agency de la Commission Européenne, conduit entre Avril 2007 et Décembre 2009, a réuni des partenaires de 11 pays européens, sous la direction du service de coordination de greffe de l'Hospital Clinic de Barcelone (Espagne). La moitié des pays étaient représentés par les agences de transplantation, l'autre par des professionnels issus d'équipes de greffe. Quatre groupes de travail « mixtes » ont abouti à formuler des recommandations consensuelles concernant 1. L'encadrement légal et réglementaire des greffes à partir de DV ; 2. les principes de l'éthique de la greffe de DV ; 3. Les mesures de protection des donneurs ; 4. La pratique de registre de suivi des donneurs. Des outils communs ont été élaborés : 1. Un livret d'information destiné aux donneurs traduit dans les différentes langues des partenaires ; 2. Un modèle informatique des données à saisir dans le registre ; 3. Un questionnaire commun pour les donneurs vivants destiné à réaliser des enquêtes de satisfaction. Le projet ELIPSY, débuté en décembre 2009 est la prolongation du projet EULID, et réunit 7 partenaires dont 5 avaient participé à EULID, tous issus d'équipes de greffe d'organes. Son objectif général est de garantir le plus haut niveau de qualité des programmes de prélèvement/greffe de DV par la conception de modèles de suivi des donneurs en ce qui concerne leur bien-être psycho-social, leur qualité de vie, en fonction de l'évolution de la greffe chez le receveur et de la perception par les donneurs du processus de don. Il s'agit d'élaborer les outils méthodologiques (questionnaires et données de suivi à enregistrer) des donneurs et des receveurs, et de mettre en place une plate forme virtuelle et une base de données « online » destinée au suivi des donneurs.

Ces différents projets illustrent la volonté commune des professionnels et des autorités de santé des pays Européens partenaires de développer la greffe de donneur vivant d'une manière conforme aux principes éthiques et aux pratiques médicales et chirurgicales concernant la transplantation née dans ces pays il y a plus d'un demi-siècle. Elle demeure fondée sur l'acte altruiste et gratuit du don, et le haut degré de qualité des mesures de protection médicale, psychologique et sociale mises en place pour les donneurs.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 7 : Prélèvement et greffe
d'organe chez l'enfant**

Comparaison internationale des durées d'attente en greffe rénale pédiatrique et de l'appariement selon l'âge

Dr MA. MACHER

Direction médicale et scientifique, Agence de la biomédecine

L'insuffisance rénale terminale a un effet particulièrement délétère chez les enfants et les adolescents. Elle entrave la croissance staturo-pondérale et le développement psychomoteur, propre à cette population et retentit sur la scolarité et l'insertion familiale et sociale. Plus brève sera la période de dialyse, moins les conséquences sur la vie de l'enfant et de l'adulte qu'il va devenir seront sévères. Ces faits, démontrés par de nombreuses études et admis progressivement par l'ensemble de la communauté des médecins transplantateurs ont conduit de nombreux pays à offrir un accès prioritaire à la transplantation rénale pour les receveurs pédiatriques. Cependant, les priorités accordées varient d'un pays à l'autre, ne sont pas toujours bien connues et il n'existe pas d'études comparatives permettant d'avoir une vue d'ensemble.

Nous avons menée une étude, comparant la population pédiatrique en insuffisance rénale terminale en attente de greffe dans différents pays à l'aide de questionnaires adressés aux responsables des registres nationaux et des bases de données disponibles. Nous nous sommes limités aux pays industrialisés ayant une activité de transplantation pédiatrique importante et, par ailleurs, certains questionnaires restent sans réponse à ce jour. L'étude concerne outre la France : le Royaume-Uni, L'Italie, l'Espagne, la zone Euro Transplant Belgique, Allemagne, Autriche, Hollande), la Suisse, les USA et le Canada.

Dans ces différents pays, la définition de l'âge limite du receveur pédiatrique varie de 15 à 20 ans. Mais, quelque soit la définition, la population pédiatrique représente toujours une très faible part de la liste d'attente de 3 à 5% et représente le même pourcentage de l'ensemble des greffes rénales réalisées. Ce petit volume rend acceptable une allocation prioritaire, sans effet notable sur le reste des receveurs. Cette priorisation existe actuellement à des degrés variables dans tous les pays. Elle a été accordée progressivement entre 1995 et 2007 avec des extensions récentes, comme en France où l'âge limite est passé en 2008 de moins de 16 à moins de 18 ans avec le maintien de la priorité jusqu'à la greffe lorsque la dialyse a débuté avant 18 ans et aux USA où les receveurs pédiatriques bénéficient d'une priorité pour les donneurs de moins de 35 ans depuis 2005.

La médiane d'attente des receveurs pédiatriques varie beaucoup d'un pays à l'autre de moins de 3 mois à plus de 2 ans, mais restent toujours plus courte que celle observée chez les receveurs adultes. Cette médiane reflète la politique d'allocation des organes de donneurs décédés mais aussi les différences dans la part des greffes avec donneurs vivants qui varie 10 à 58%. Les transplantations préemptives représentent 11 à 47% des greffes selon les pays.

Les données concernant les donneurs décédés d'âge pédiatrique ne sont pas disponibles pour tous les pays. Au niveau du registre Euro Transplant, de l'Agence de la biomédecine et du registre américain, on observe une diminution du nombre de donneurs pédiatriques prélevés alors que le nombre de receveurs restent stables en France, mais augmentent légèrement dans les deux autres registres. Les organes de ces donneurs sont toujours attribués prioritairement aux receveurs pédiatriques en France, alors qu'ils peuvent être attribués à d'autres receveurs prioritaires dans les autres pays.

En conclusion, les politiques de greffe rénale en pédiatrie varient d'un pays à l'autre. Mais, tous les pays accordent une priorité aux receveurs pédiatriques permettant l'allocation de greffons optimaux à cette population dont l'espérance de vie est élevée. Elle permet également de diminuer la durée d'attente sur liste, mais avec de grandes différences selon les pays.

Prélèvement pédiatrique : 2001 – 2010

FX. LAMY, Dr V. REITER-CHENEL, Dr C. LAMOTTE

Agence de la biomédecine

Introduction : L'état des lieux du prélèvement des donneurs âgés de moins de 18 ans émane du groupe de travail de l'Agence de la biomédecine : « Prélèvement pédiatrique ». Un des objectifs de ce travail était de décrire de manière claire l'évolution de l'activité de recensement et de prélèvement des donneurs pédiatriques sur les 10 dernières années ainsi que les causes sous-jacentes permettant d'expliquer cette activité.

Méthode : Ont été inclus tous les sujets en état de mort encéphalique (SME) âgés de moins de 18 ans au moment de leur recensement en France entre 2001 et 2010. Seule l'activité concernant trois organes a été analysée dans ce travail (rein, cœur, foie) pour des raisons d'effectifs. Les SME ont été divisés en classes d'âge avec un pas de 2 ans (0-2 ans, 2-4 ans...) et une analyse plus fine a été menée pour les donneurs de moins de deux ans. Les activités, propositions et refus ont été analysés de manière descriptive.

Résultats : Les activités de recensement et de prélèvement enregistrent des baisses importantes en 10 ans (supérieures à 25%) malgré une légère hausse d'activité en 2007. La baisse observée sur 10 ans peut être presque entièrement imputée à la baisse des SME âgés de 4 à 18 ans, baisse liée à la chute des décès traumatiques à la fois dans la population des SME et dans la population générale. Les décès traumatiques représentent 54% des causes de décès chez les SME recensés. Les principales causes de non prélèvement des donneurs sont l'opposition et les antécédents médicaux du donneur (notamment chez les très jeunes pour cette dernière). Les taux d'oppositions chez les donneurs âgés de plus de 2 ans sont plus élevés que dans la population adulte (37 contre 31% respectivement ; s'échelonnant de 34 à 46% selon l'âge). Le nombre de foies et de reins prélevés augmente avec l'âge (près de 3 fois plus de reins prélevés chez les 14-18 ans que chez les 0-8 ans par exemple passant ainsi de 126 à 338 reins prélevés). Au niveau régional les activités de recensement et de prélèvement pédiatrique présentent les mêmes disparités que dans la population générale (gradient est-ouest). A partir de 4 ans la proportion de donneurs pour lequel le rein et le foie est proposé est similaire aux propositions faites chez les adultes indiquant une régulation efficace sur les donneurs pédiatriques. Parallèlement, les équipes pédiatriques ont tendance à plus souvent refuser les propositions de rein que les équipes adultes, fréquemment pour des raisons de compatibilités tissulaires.

Conclusion : Les taux d'oppositions doivent être interprétés avec précaution car il arrive, notamment pour les tout petits donneurs, que la régulation vérifie avant d'aborder les parents qu'il existe des receveurs compatibles en termes de taille et/ou de poids en France. La hausse du prélèvement observée en 2007 peut s'expliquer par un taux d'opposition particulièrement faible cette année là. Par ailleurs la baisse du recensement et du prélèvement observée chez les donneurs pédiatriques semble durable et fortement liée à l'épidémiologie des décès dans les hôpitaux. Néanmoins les receveurs pédiatriques, premiers bénéficiaires de ces donneurs, attendent moins longtemps que les adultes et ce pour les trois organes analysés. La pénurie existe bien chez cette population mais est moins sévère que chez les adultes, les règles de répartition permettant de favoriser ces receveurs. Il est donc possible que lors de l'identification d'un donneur pédiatrique potentiel, il n'existe pas à ce moment là de receveur éligible en France ni en Europe, ceci ne permettant pas d'aller jusqu'au prélèvement.

Critères de prélevabilité des greffons pédiatriques (0-2ans)

Dr V. REITER-CHENEL¹, Dr C. LAMOTTE², FX. LAMY¹, A. DESHAYES

¹ *CHU de Reims*

² *Agence de la biomédecine*

Depuis un peu plus d'un an, un groupe de travail étudie la problématique des prélèvements pédiatriques afin d'augmenter le nombre de greffes ; le groupe s'intéresse plus particulièrement à la population des très jeunes donneurs (moins de 2 ans) et aux critères de prélevabilité pour cette tranche d'âge.

Plusieurs éléments concourent à la réflexion :

L'analyse des donneurs de moins de 2 ans sur les 10 dernières années montre une activité stable que ce soit en termes de recensement aux alentours de 22 par an ou de prélèvement autour de 5 par an. Les causes de décès les plus fréquentes sont l'anoxie et la traumatologie pour les enfants âgés de 3 mois à 2 ans ; l'anoxie pour les enfants de moins de 3 mois. L'absence de prélèvement se répartit pour 1/3 en raison de l'âge, 1/3 en raison de l'opposition des parents et 1/3 pour d'autres causes (problèmes de réanimation, infections, tumeurs malignes,...). L'enquête menée fin 2010 auprès des personnels des services de réanimation pédiatrique montre que si la plupart des réanimateurs pensent que le PMO est envisageable dans des circonstances de décès telles que le traumatisme crânien, l'accident vasculaire cérébral ou l'anoxie, il n'en est pas de même en cas de méningite bactérienne, de mort subite du nourrisson, de suspicion de maltraitance ou d'autre contexte médico-légal. Chacune de ces situations, y compris médico-légale peut pourtant conduire au prélèvement et nécessite de ce fait un appel de la coordination hospitalière pour une étude du dossier et une attitude concertée avec les Services de Régulation et d'Appui de l'Agence de la biomédecine. L'analyse de l'activité de transplantation pédiatrique en 2009 montre une difficulté d'accès à la greffe cardiaque des enfants de 0 à 1 an qui représentent 20% des candidats à la greffe et 8% des greffés ; de ce fait la durée d'attente est la plus longue pour cette tranche d'âge dans la cohorte 2004-2009 et le taux de mortalité représente 50% des décès en liste d'attente ; la raison principale est la difficulté d'appariement morphologique entre donneur et receveur. Pour l'intestin, les difficultés sont aussi réelles ; pour les autres organes, on note une amélioration de l'accès à la greffe hépatique pour la tranche 0-2 ans en raison des recours aux donneurs vivants et aux splits et pour la greffe rénale grâce au donneur vivant. La synthèse des entretiens menés avec les transplantateurs vient corroborer ces constatations et préciser les conditions d'acceptation des greffons. En ce qui concerne le cœur, l'absence de prélevabilité est rare ; il n'existe pas de limite inférieure d'âge ou de poids, ni de contre-indication absolue liée à l'étiologie de la mort encéphalique : il est possible de prélever des cœurs après massage cardiaque, en cas de mort subite du nourrisson ou d'hypoxie ; les doses d'inotropes ne sont pas limitantes ; chaque situation doit être étudiée et l'évaluation du greffon se fait essentiellement sur l'échographie cardiaque. Les prélèvements de valves cardiaques sont quant à eux possibles dès l'âge de 6 mois. Si les transplantations pulmonaires sont rares chez les jeunes enfants, il existe des indications de greffe cardio-pulmonaires chez des enfants de moins de 2 ans et les prélèvements pulmonaires peuvent être envisagés chez les jeunes donneurs pour des receveurs plus âgés de faible poids. Pour les prélèvements hépatiques, l'acceptation des greffons repose sur les circonstances liées au décès, les doses d'inotropes et la biologie, l'appariement poids donneur/poids receveur. Les foies sont greffés soit de façon isolée soit dans le cadre de greffes combinées foie-intestin grêle ou de greffes multi viscérales. Les indications actuelles de ces greffes multiples chez des receveurs de faible poids doivent conduire aux propositions quelques soient l'âge du donneur ou l'étiologie de la mort encéphalique ; il n'existe pas de contre indications absolue au prélèvement d'intestin et en particulier l'arrêt cardiaque n'en est plus une. En matière de transplantation rénale, la limite acceptable d'âge inférieur des donneurs varie selon les équipes ; le prélèvement est envisageable à partir d'un poids compris entre 5 et 10kg. Par ailleurs, les reins de ces enfants peuvent être proposés en greffe double.

En conclusion

Les prélèvements d'organes des donneurs âgés de 0 à 2 ans demeurent rares. La prise en compte de toutes les étiologies et de tous les contextes de mort encéphalique dans la démarche de prélèvement,

la connaissance de l'évolution des critères d'acceptation des greffons et des nouvelles modalités de greffe devraient concourir à faciliter dans l'avenir l'accès à la greffe pour les très jeunes enfants.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 8 : Dépistage et diagnostic
de la trisomie 21**

Diagnostic et dépistage de la trisomie 21

Dr B. SIMON-BOUY

Laboratoire SESEP Centre hospitalier de Versailles 78150 Le Chesnay

La trisomie 21 est la première cause de retard mental non héréditaire (environ 1 naissance sur 650 en l'absence de dépistage), les personnes atteintes ont 3 chromosomes 21 au lieu de 2, cette anomalie peut être homogène ou en mosaïque. Il existe de rares cas familiaux (liés à des translocations chromosomiques) mais dans la très grande majorité des cas, l'anomalie survient au hasard au moment de la fécondation sans prédisposition familiale, elle est seulement favorisée par l'âge maternel. Les patients ont une dysmorphie faciale qui les rend aisément reconnaissables, un retard mental variable et très fréquemment des malformations diverses des organes.

Chez l'enfant à la naissance, le diagnostic de trisomie 21 peut être suspecté par une hypotonie associée aux traits dysmorphiques caractéristiques de la maladie. Les malformations viscérales les plus fréquentes sont les cardiopathies (canal atrio-ventriculaire le plus souvent) et les malformations digestives (sténose duodénale en particulier) ; des anomalies osseuses sont aussi souvent observées (brièveté de certaines phalanges, absence de la 12^{ème} paire de côtes, retard de la maturation osseuse). La confirmation du diagnostic se fait par l'établissement du caryotype après une culture des lymphocytes à partir d'un prélèvement sanguin, les méthodes d'hybridation in situ fluorescente (FISH) ou de PCR quantitative permettent d'obtenir un résultat en 24 heures. Les enfants évoluent ensuite avec un décalage des acquisitions psychomotrices, le retard mental est d'intensité très variable (de modéré à très sévère). L'annonce en période néonatale d'une trisomie 21 est toujours un bouleversement psychoaffectif majeur pour les parents et l'ensemble d'une famille.

La trisomie 21 représente depuis longtemps une terreur dans l'imaginaire de nombreuses femmes enceintes. Depuis 1970, la possibilité d'établir le caryotype fœtal à partir d'une culture de cellules amniotiques (prélevées par amniocentèse) a permis aux femmes qui le souhaitaient de connaître ce diagnostic avant la naissance et d'interrompre éventuellement la grossesse en cas d'atteinte fœtale (le test était alors essentiellement proposé aux femmes de plus de 38 ans). Actuellement, les prélèvements les plus habituellement réalisés au cours de la grossesse sont la biopsie de villosités chorales (vers 12 semaines d'aménorrhée) et l'amniocentèse (à partir de 16 semaines d'aménorrhée), mais un prélèvement fœtal peut être fait jusqu'au terme de la grossesse. Ces prélèvements sont dits « invasifs » car ils ont tous un risque (faible mais réel) de provoquer une fausse-couche. Ce risque de perte fœtale doit être bien expliqué à la femme enceinte et justifie qu'un prélèvement invasif ne soit proposé que dans un contexte de risque élevé de trisomie 21, c'est la raison pour laquelle les méthodes de dépistage et d'évaluation statistique du risque ont été développées. Le diagnostic est établi sur le caryotype après culture en une quinzaine de jours ou par des méthodes plus ciblées et plus rapides (FISH, PCR quantitative). Il est probable que dans l'avenir les progrès de la biologie moléculaire permettent de faire un diagnostic de trisomie 21 directement sur le sang maternel sans prélèvement invasif et sans dépistage préliminaire.

Les femmes enceintes doivent rester parfaitement libres de leur choix de recourir ou pas à un dépistage et/ou à un diagnostic prénatal de trisomie 21. Elles doivent toujours avoir été bien informées par des personnels de santé qualifiés et compétents.

Le dépistage et le diagnostic de la trisomie 21 au 1er trimestre de la grossesse en pratique

Pr V. HOUFFLIN-DEBARGE

Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille

Depuis les recommandations de la HAS en 2007 et l'arrêté du 23 juin 2009, le dépistage de la trisomie 21 a connu de nombreuses modifications. Antérieurement, le dépistage reposait successivement sur l'âge de la patiente (avec une amniocentèse proposée systématiquement à partir de 38 ans), la mesure de la clarté nucale (CN) au premier trimestre de la grossesse puis les marqueurs sériques du second trimestre. Ce dépistage séquentiel conduisait à un dépistage de plus de 80% des enfants trisomiques mais au prix de 10 à 15% de caryotype avec plus de foetus sains perdus en raison des gestes invasifs que de foetus trisomiques dépistés. L'arrêté du 23 juin 2009 sur le dépistage de la trisomie 21 a donc modifié les pratiques avec proposition d'un calcul de risque global prenant en compte pour chaque patiente tous les éléments du dépistage et ce plus précocement en cours de grossesse. Les points principaux à retenir sont :

L'âge supérieur à 38 ans n'est plus une indication systématique d'amniocentèse,

le dépistage doit reposer en priorité sur le calcul d'un risque combiné au premier trimestre de la grossesse (11-13 SA+6 Jours). Ce calcul de risque réalisé par un laboratoire agréé tient compte de l'âge de la patiente, de la mesure de la CN* lors de l'échographie du premier trimestre et du résultat de marqueurs sériques dosés au premier trimestre (PAPPA et fraction libre de l'HCG),

En l'absence de prélèvement sanguin au premier trimestre, un risque séquentiel intégré peut être calculé au second trimestre par un laboratoire agréé. Ce risque tient compte de l'âge de la patiente, de la mesure de la CN* au premier trimestre et du résultat de marqueurs sériques (AFP, HCG+/- oestriol) dosés au second trimestre (14 à 17SA+6j).

En l'absence de mesure de la CN lors de l'échographie du premier trimestre, un dépistage par les marqueurs sériques du second trimestre peut être proposé.

Quelle que soit la stratégie de dépistage, la réalisation d'un caryotype par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse sera proposée à la patiente en cas de risque supérieur ou égal à 1/250.

Ces recommandations nécessitent une parfaite articulation des différents professionnels de santé prenant en charge la grossesse et ce dès le début de celle ci pour que la patiente bénéficie, dans l'idéal avant 14 semaines d'aménorrhée :

d'une information sur la trisomie 21, son dépistage et son diagnostic,
d'une échographie du premier trimestre chez un échographiste identifié,
du prélèvement sanguin.

Au premier semestre 2010, 2 856 échographistes étaient identifiés dans un réseau de périnatalité et un peu plus d'un tiers des patientes ayant réalisé un dépistage de la trisomie 21 avait bénéficié d'un calcul de risque combiné du premier trimestre.

* Pour que la mesure de CN soit utilisée par le laboratoire pour le calcul de risque, l'échographiste doit être identifié au sein d'un réseau de périnatalité. Son numéro d'identification doit être clairement visible sur le compte rendu d'échographie. Seuls les échographistes ayant satisfait à un certain nombre d'obligations peuvent avoir un numéro d'identification. Ces obligations reposent essentiellement sur la formation initiale, le matériel, la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles sur la mesure de la CN et de la longueur crano-caudale (LCC) avec un organisme agréé et l'engagement à un contrôle qualité par suivi des médianes de CN et LCC en lien avec les réseaux de périnatalité et les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

La place du risque dans le dialogue entre professionnels et couples

I. VILLE

Inserm Villejuif

Les pratiques de DPN sont totalement ancrées dans le mouvement de « biomédicalisation de la médecine » qui met en relation étroite les sciences et les techniques, les régulations des pratiques et leur standardisation grâce à l'introduction dans la pratique clinique des statistiques et des technologies de l'information. Ces évolutions ont contribué à transformer assez radicalement l'organisation du suivi des grossesses du fait de la place prédominante qui y est faite au risque de malformations fœtales.

Dans les années 1980 et 1990, des travaux dans le champ des sciences sociales ont notamment pointé les dilemmes moraux auxquels doivent faire face les praticiens du diagnostic prénatal. Ils concernent d'une part les informations données aux femmes et aux couples : jusqu'où informer et de quelle manière sans risquer d'inquiéter inutilement et, d'autre part, le respect de la non directivité, le souci de ne pas orienter la décision des patientes, quand, tant la pratique clinique traditionnelle que la demande des femmes et des couples s'y opposent. Cependant, avec la routinisation des pratiques de DPN, l'intérêt des sciences sociales s'est quelque peu émoussé, or, il apparaît essentiel de réinterroger ces pratiques, au-delà du moment de l'innovation, pour analyser les effets induits de leur « banalisation ».

Cette présentation s'inscrit dans un programme de recherche en cours intitulé : « Les enjeux du diagnostic prénatal dans la prévention des handicaps : l'usage des techniques entre progrès scientifiques et action publique », soutenu par l'Agence Nationale de la recherche. Elle s'appuie sur une toute première analyse d'observations ethnographiques réalisées au cours des deux dernières années dans de nombreuses consultations de diagnostic prénatal et des réunions pluridisciplinaires de plusieurs CPDPN.

Une première partie portera sur les places respectives du risque et de l'événement est qui y associé au cours des échanges entre femmes et cliniciens, dans le contexte réglementaire d'une information éclairée. Le risque vient « qualifier » un événement particulier, notamment la présence d'une trisomie 21 chez l'embryon ou le fœtus, en précisant sa probabilité de survenue. Le risque est donc l'un des éléments qui associés à d'autres, que sont par exemple, le degré de sévérité de l'atteinte, son éventuelle réversibilité, ses conséquences fonctionnelles et sociales à plus ou moins long terme, l'offre thérapeutique et/ou de prise en charge... permet de délivrer une information objective et complète nécessaire à la décision du couple. Or, les premiers résultats issus des observations montrent une très nette hypertrophie de l'information technique sur le risque au détriment des autres aspects permettant de qualifier l'événement qui lui est associé.

La seconde partie concerne la manière dont les cliniciens s'arrangent, dans le colloque singulier avec les femmes et les couples, avec des valeurs morales parfois conflictuelles : donner une information la plus objective et soulager la souffrance. Bien que certains professionnels expriment clairement des difficultés, voire un mal-être moral dans leur pratique quotidienne, il semble qu'avec le temps, la majorité des cliniciens soient parvenus à gérer leurs dilemmes moraux en mettant en avant la valeur de l'autonomie du patient. Le principe premier de leur raisonnement moral est le choix de la femme et du couple. Ce dernier nécessite l'accès à une information objective qui relève de la mission du clinicien. L'attitude caractéristique de cette posture est la suivante : il s'agit de cerner au mieux la position du couple, « où ils en sont de leur cheminement », afin de leur emboîter le pas et de les accompagner dans la voie choisie. C'est le moyen de l'empathie dont l'expression se situe alors à côté et en dehors de la réalité « crue » du discours. La position morale des cliniciens vis-à-vis de la situation singulière à laquelle ils sont confrontés est alors totalement écartée. Ce qui n'interdit pas qu'elle s'exprime dans d'autres lieux.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 9 : Prise en charge
thérapeutique et qualité de vie des
receveurs de cellules souches
hématopoïétiques (CSH)**

Effets tardifs post-greffe et analyse de la qualité de vie du receveur

Pr G. SOCIE

Service d'Hématologie-Greffe, Hôpital St Louis - Paris

Près de 40 000 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques sont réalisées chaque année de par le monde. En conséquence, le nombre de patients longs survivants après la greffe sans rechute de la maladie, augmente de manière constante. Malgré une amélioration globale du pronostic, le long terme de la greffe peut-être entaché de complications tardives post-transplantation affectant la morbidité et la mortalité de ces patients. Les longs survivants peuvent présenter une grande variété de complications malignes et non malignes post-greffe atteignant leur aspect physique mais aussi entachant leur performance psychologique et l'intégration dans le milieu socioprofessionnel et familial. L'ensemble de ces complications, inégales dans leur sévérité et leur retentissement, peuvent bien entendu se répercuter sur la condition de vie de ces patients.

Les conditionnements, notamment ceux incluant l'irradiation corporelle totale, et la maladie du greffon contre l'hôte, sont les deux risques facteurs clé qui augmentent le risque de développement de ces effets tardifs. Avec l'augmentation de la durée de survie des patients, de nouveaux types de complications ont été décrits très récemment, notamment les complications cardiovasculaires. La connaissance de ces effets à long terme, à la fois pour le patient et pour les médecins et les structures psychosociologiques prenant en charge ces longs survivants, est absolument cruciale, de manière à adapter en pré-greffe les conseils à prodiguer aux patients, et surtout de manière à développer des recommandations de suivi à long terme des patients, permettant une meilleure prévention ou un traitement le plus précoce possible.

Etude SFGM-TC : « Comparaison de deux modalités de conditionnement, évaluation clinique et qualité de vie »

Pr D. BLAISE¹, AG. LE CORROLLER SORIANO².

1. *Institut Paoli Calmettes, Marseille*

2. *UMR 912 « SE4S : Sciences Economiques et Sociales, Systèmes de Santé, Sociétés », Marseille*

Depuis une dizaine d'années, les conditionnements à intensité réduite sont de plus en plus utilisés dans l'allogreffe de CSH. Le degré optimal de diminution de la cytotoxicité demeure néanmoins à être déterminé, ainsi que la juste combinaison entre immunosuppression et myéloablation. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'essai Clinique ITAC 02-01 lancé en 2001. L'objectif principal de cet essai était d'évaluer de manière prospective la survie associée à cette innovation en comparant deux conditionnements à intensité réduite largement utilisés. Dans le cadre de cet essai clinique, une évaluation économique, de qualité de vie et d'évaluation des symptômes ressentis par les patients venait compléter les objectifs cliniques.

Nous avons comparé deux conditionnements à intensité réduite : FBA (Fludarabine (150mg/m²) + Oral Bu (8 mg/kg) + Thymoglobuline (2.5 mg/kg) (immunosuppression: CSA)) versus FTBI (Fludarabine (90 mg/m²) + 2 Gy TBI) (immunosuppression: CSA+MMF). 139 patients ont été traités (FBA: N=69; FTBI: N=70). Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes. La qualité de vie liée à la santé (QvLS) était mesurée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC 7 jours avant la greffe ainsi qu'aux jours +30, +80, +180 et +360 après greffe. En cas de rechute, les patients étaient exclus de l'étude de qualité de vie. Les effets secondaires du traitement étaient mesurés de façon spécifique grâce à un questionnaire ad hoc (14 items) évaluant la durée et/ou la sévérité des principaux symptômes et la gêne ressentie par le patient au 5^{ème} jour après greffe.

La survie à un an était identique entre les deux groupes (75% -FBA- vs. 74% -FTBI-). La survie sans progression était de 68% dans le groupe FBA vs. 51% dans le groupe FTBI (p=0.11). D'autres critères étaient étudiés. L'incidence de GVHa de grade ≥ 2 était plus importante dans le bras FBA que dans le bras FTBI (47% vs 27%, p=0.01). L'incidence cumulative de la GVHc extensive à un an était de 47% après FBA et de 38% après FTBI (p=0.155). Le contrôle de la maladie était significativement meilleur après FBA: l'incidence cumulative de la réponse objective était de 65% -FBA- vs 46% -FTBI- (p=0.05) et de la rechute 14% -FBA- vs 37% -FTBI- (p<0.01). L'incidence cumulative de la mortalité non liée à la rechute était de 17% -FBA- vs. 11% -FTBI- (p=0.027).

Parmi les 575 questionnaires attendus, 448 ont été retournés (78% de taux de réponse). L'analyse descriptive des données de QvLS a montré que les scores fonctionnels les plus faibles et les scores de symptômes les plus élevés ont été observés un mois après la greffe. Après quoi on observe une amélioration des dimensions fonctionnelles et une amélioration des niveaux de symptômes qui tendent à rejoindre leur niveau de départ. Lorsque l'on compare les deux conditionnements une année après la greffe on n'observe aucunes différences en termes de qualité de vie globale, de capacité physique, de capacité à travailler, de dimension émotionnelle, ou de dimension sociale. Seule la dimension cognitive est altérée par le FBA (p=0.034) en comparaison au FTBI. En ce qui concerne les échelles de symptômes, on observe une plus grande fatigue, plus de nausées et plus de perte d'appétit dans le groupe FBA que dans le groupe FTBI une année après la greffe (=0.018, p=0.017, p=0.006, respectivement).

Cette étude démontre que les deux conditionnements étudiés induisent une survie à un an similaire. Cependant, on observe que le FBA entraîne une meilleure survie sans progression. Le FBA entraîne également un meilleur contrôle de la maladie à long terme tandis que le FTBI a tendance à entraîner une mortalité liée à la greffe plus faible et de plus fort taux de rejet de greffe. L'amélioration de la survie sans progression du FBA se fait au prix d'une qualité de vie liée à la santé dégradée par rapport au FTBI, dégradation qui se maintient un an après la greffe. Ces résultats illustrent la difficulté des arbitrages toxicité/rechute qui sont caractéristiques de l'allogreffe de CSH.

Etude Funnel Plot : Indicateurs de résultats des allogreffes de CSH

F. MESNIL, Dr C. FAUCHER

Agence de la biomédecine

Contexte : L'évaluation des résultats des greffes par type de greffe et par équipe est l'une des missions de l'Agence de la biomédecine. Cette évaluation s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins qui doit être menée en concertation avec les professionnels de la greffe. A cet effet, l'Agence de la biomédecine met à la disposition des équipes de greffes d'organes, depuis plusieurs années, un indicateur de résultat leur permettant de comparer leur activité de greffe à l'activité nationale et leur propose, sur cette base, d'engager un processus d'autoévaluation dans le but d'améliorer leurs pratiques. Cet indicateur de résultat, disponible également dans d'autres pays comme le Royaume-Uni ou les Etats-Unis, a été étendu récemment par l'Agence de la biomédecine aux équipes d'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH).

Objectif : Une analyse a été menée en concertation avec la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), dans le but de comparer le taux de mortalité à un an après allogreffe de CSH dans chaque équipe, au taux de mortalité à 1 an après allogreffe de CSH national.

Méthode : L'étude a porté sur 5135 allogreffes de CSH réalisées entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2006 dans 34 centres. L'activité adulte et l'activité pédiatrique ont été analysées séparément. Deux critères ont été retenus : la mortalité globale et la mortalité liée à la greffe (Transplant Related Mortality ou TRM). L'analyse a consisté dans un premier temps à calculer pour chaque équipe un taux de mortalité à 1 an « ajusté », c'est-à-dire tenant compte des caractéristiques des donneurs, des receveurs et des conditions de la greffe. Dans un second temps, les taux de mortalité ajustés de chaque équipe ont été placés sur un graphique appelé « funnel plot » qui représente le taux de mortalité à 1 an national accompagné de son intervalle de confiance en fonction du nombre de greffes réalisées. Si le taux ajusté de l'équipe se situe en dehors de l'intervalle de confiance, on peut en conclure que l'équipe a un taux de mortalité significativement différent du taux national.

Résultats : Une seule équipe a présenté un taux ajusté de mortalité globale et un taux de TRM à 1 an significativement supérieur au taux national (taux ajusté au dessus de l'intervalle de confiance). Néanmoins, les résultats de cette équipe doivent être interprétés avec prudence puisque 17% de ses greffes sur la période considérée étaient manquantes dans la base de données utilisée. Deux équipes ont montré un taux de mortalité globale à 1 an significativement inférieur au taux national et cinq équipes ont montré un taux de TRM à 1 an significativement inférieur au taux national (taux ajusté en dessous de l'intervalle de confiance).

Conclusion : Ces résultats restent à analyser de manière plus approfondie avec les équipes afin de permettre une amélioration des pratiques pour tous. Ce type d'évaluation sera reproduit régulièrement par l'Agence de la biomédecine pour explorer d'autres aspects de l'allogreffe de CSH (survie à plus long terme, cohortes plus récentes, ...).

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 10 : Que se passe-t-il
après la greffe ?**

Evolution de la cohorte des greffés porteurs de greffons fonctionnels

F. BAYER, K. BERNOIS

Agence de la biomédecine

Introduction : L'objectif de ce travail est de décrire l'évolution du nombre de porteurs de greffons fonctionnels rénaux, hépatiques, cardiaques et pulmonaires entre 2001 et 2009 et leur répartition géographique.

Dans un contexte d'augmentation du nombre de greffes et du nombre de malades suivis, le but de cette étude est de donner aux professionnels des documents opérationnels d'aide à la décision. Ils devraient permettre d'évaluer la qualité du suivi post greffe ainsi que la mesure des disparités géographiques tout en participant à l'évolution de l'organisation et du financement des soins.

Méthode : Le calcul de l'estimation du nombre de porteurs de greffons fonctionnels a été réalisé en deux étapes :

Détermination du nombre de malades déclarés vivants sans arrêt de fonction du greffon ou décès dont les dernières nouvelles datent de moins de 18 mois (suivi annuel obligatoire dans Cristal)

Pour ceux qui ne sont pas dans ce cas, estimation du nombre de porteurs en appliquant les taux de survie du greffon déterminés sur la population globale.

Une cartographie de comparaison à l'évolution nationale a ensuite été réalisée sur la période 2001-2009 pour le total candidat (malades restant en attente et nouveaux inscrits), le nombre de greffés et l'estimation du nombre de porteurs de greffons fonctionnels. La discrétisation de ces cartes a été faite de manière optimale d'un point de vue de la répartition statistique et géographique.

Résultats : On observe une augmentation globale du nombre de greffés porteurs de greffons fonctionnels entre 2001 et 2009 avec dans certains cas, selon les organes, une homogénéisation en terme de répartition sur le territoire. On retrouve également des corrélations différentes entre la répartition des candidats à la greffe, des greffés et des porteurs de greffons fonctionnels.

Ainsi pour le rein, l'estimation porte sur 20 712 porteurs de greffons fonctionnels en 2001 contre 30 229 en 2009. Pour le foie, elle est de 5 681 porteurs de greffons fonctionnels en 2001 et 9 496 en 2009. En cœur, elle est de 3 568 en 2001 et 3 952 en 2009. Enfin pour le poumon, 361 porteurs de greffons fonctionnels étaient estimés en 2001 contre 951 en 2009.

Discussion : Ces résultats sont à mettre en parallèle avec les cartes de répartition des spécialistes (cardiologues, néphrologues et gastro-entérologues et hépatologues) et de localisation des équipes de greffe. Ces données aideront notamment à la réflexion sur le suivi des cohortes de porteurs de greffon fonctionnel.

Evolution de l'incidence cumulée ; facteurs de risque et survenue du lymphome ; suivi du greffon rénal

Dr S. CAILLARD

Service de Néphrologie-Transplantation. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France.

La transplantation rénale est aujourd'hui le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale qui assure la meilleure survie des patients ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Néanmoins, le traitement immunosuppresseur nécessaire au bon fonctionnement du greffon est associé à un risque accru de complications infectieuses, cardio-vasculaires et néoplasiques qui peuvent compromettre la survie des patients. Les cancers de novo représentent 30% des causes de décès des patients greffés. Parmi ces cancers, les cancers cutanés sont à la première place en termes d'incidence mais le pronostic vital des patients n'est que rarement engagé. Les lymphomes non hodgkiniens sont à la deuxième place des cancers après transplantation rénale avec une incidence de 0,4% à 1 an, 1 % à 5 ans et 2,1% à 10 ans en France. Les facteurs de risque de lymphoproliférations post-transplantation (LPT) sont nombreux : la séronégativité EBV et une intense immunosuppression représentent les deux principaux. La présentation clinique est protéiforme, certaines formes cliniques étant relativement spécifiques des patients transplantés : la localisation à l'organe greffé lui-même qui se manifeste généralement par une dysfonction de l'organe greffé et la localisation cérébrale qui est beaucoup plus fréquente que chez le sujet immunocompétent. Le diagnostic repose sur l'histologie qui montre des lésions allant de l'hyperplasie lymphoïde au lymphome monomorphe, qui est le plus souvent de type lymphome B diffus à grandes cellules. Le virus d'Epstein Barr est mis en évidence au sein de la tumeur dans environ 70% des cas. Le traitement repose sur la baisse de l'immunosuppression, les anticorps monoclonaux anti-CD20, plus ou moins associés à une chimiothérapie dans les formes tardives ou disséminées. La survie des patients après le diagnostic de LPT est de 53% à 5 ans et 45% à 10 ans d'après les données du registre français des lymphomes.

Toxicité de l'immunosuppression (sexualité, fertilité)

Dr J. ZUBER

Hôpital Necker enfants malades, Paris

L'insuffisance rénale terminale, comme d'autres défaillances sévères d'organe, se complique d'anomalies hormonales, de dysfonctions sexuelles et d'hypofertilité, chez l'homme comme chez la femme. La transplantation rénale permet une amélioration très significative de la fonction gonadique et restaure celle de l'axe hormonal hypothalamo-hypophyso-gonadique, au prorata de la fonction de l'organe transplanté. Néanmoins, les difficultés sexuelles restent fréquentes, concernant entre 45 et 60% de la population transplantée, des deux sexes. Alors que de nombreuses études sur la sexualité reposent sur des critères d'évaluation inappropriés, tels que la fréquence des rapports sexuels, une meilleure connaissance de leur prévalence et de leur mécanismes, imposent le recours à des questionnaires validés et pertinents. On compte parmi eux les questionnaires IIEF-5, TSS pour les hommes mais aussi ASEX, disponible pour les deux sexes. L'importance de la satisfaction sexuelle dans les enquêtes de qualité de vie dans la population transplantée, rend ces études indispensables. Elles sont un préalable à la mise en œuvre d'études interventionnelles, prenant en considération toutes les facettes complexes des dysfonctions sexuelles, hormonales, médicamenteuses, psychologiques, ou liées à d'autres co-morbidités. L'amélioration de la fertilité au décours d'une transplantation d'organe est plus constamment observée dans les deux sexes. Chez l'insuffisant rénal terminal, une période prolongée d'hémodialyse et/ou une dysfonction du greffon sont des facteurs de risque de récupération incomplète ou nulle. En outre certains immunosuppresseurs semblent avoir une toxicité gonadique propre. Ainsi les inhibiteurs de mTOR ont une toxicité testiculaire, responsable d'oligo-astheno-térato-spermie et d'hypofertilité masculine, dont la constante réversibilité à l'arrêt du médicament est incertaine. Chez la femme, une analyse du registre nord américain USRDS montre une inquiétante inflexion du taux de grossesse chez les femmes transplantées depuis le milieu des années 90. Des études complémentaires sont indispensables pour en identifier la(les) cause(s), possiblement médicamenteuse(s).

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 11 : Coopération
internationale : enjeux et perspectives**

Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique et besoins en greffe dans les pays du Maghreb

Pr M. BENGHANEM GHARBI¹ et Dr C. COUCHOUD²

¹: *Service de Néphrologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca*

²: *Agence de biomédecine*

Malgré les similitudes sociales, culturelles, démographiques et épidémiologiques entre les pays de la région du Maghreb, de grandes disparités sont constatées dans la gestion et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Ceci reflète très certainement des différences dans les ressources matérielles et humaines mises à disposition, mais aussi et surtout dans la priorisation des actions de santé publique entre les différents pays. Cela a abouti à des différences importantes en termes d'accès aux thérapies de suppléance rénale. L'hémodialyse reste la pierre angulaire de l'offre de soins et la modalité la plus fréquemment utilisée.

La double transition démographique et épidémiologique a abouti à une augmentation importante de la prévalence du diabète et de l'hypertension artérielle comme causes principales de l'insuffisance rénale chronique terminale dans la région, même si les glomérulonéphrites et les pyélonéphrites gardent une place significative dans le spectre étiologique. Néanmoins, la connaissance de la réalité épidémiologique dans la région se heurte à la faiblesse voire l'absence de systèmes performants d'information, que ce soit sous forme de registres ou d'enquêtes épidémiologiques populationnelles.

L'activité de transplantation rénale reste disparate entre les pays de la région, insuffisante au regard des besoins des patients potentiellement concernés et orientée essentiellement vers la greffe à partir de donneur vivant apparenté. Le prélèvement d'organes à partir de donneur en état de mort encéphalique connaît un dynamisme récent mais son développement reste insuffisant au vu des besoins et du potentiel. Enfin, un point positif important à inscrire en faveur des pays de la région concerne l'absence de développement d'activités de trafic d'organes. Les dispositifs légaux et réglementaires mis en place et l'attitude éthique exemplaire des professionnels de greffe ont été des garants contre une telle dérive que connaissent malheureusement d'autres régions voisines.

Challenges of development of Deceased Donor Program in Developing Countries

Pr A. HASAN RIZVI

Sindh Institute of Urology and Transplantation, Civil Hospital, Karachi, Pakistan

The concept of transplantation dates back to at least 3 millennia. Mythical transplantation of a head of an elephant to man by 3 Gods in Hindu mythology, transplant of limb by Saint Cosmas and Damian and Chinese mythical heart transplantation. The cardinal principles were to give life to a dying person, deceased donor was the main source and transplantation was performed by God's men free with dignity.

Transplantation today is the ultimate therapy for end stage organ failure. Of the 100,000 transplants performed annually a very small number are carried out in developing countries. Transplant rates in developed world average about 45 pmp as compared to <10 in developing countries. There are several reasons for this low activity. Firstly economics with low GDP, low per capita income and low public health spending <1% of the GDP. This results in poor health infrastructure and facilities. Secondly healthcare shifted to private sector where dialysis cost \$3000 / year and transplant \$8000. Professionals have divided the healthcare into "Haves" and "Haves not". This renders more 80% of the population disfranchised from healthcare. To further worsen the situation the professionals got involved in organ trade creating organ bazaar in many developing countries. Paucity of facilities in public sector and high costs in private renders >80% of the population disfranchised from renal replacement therapy. The populations disfranchised from renal replacement – deceased donation became irrelevant as they could not be benefitted from such a program. Therefore deceased donation rates are less than 0.5 pmp in developing countries as compared to 25-40 pmp in developed world. The Spanish model where 100% get dialysis and 99% get deceased donor, transplant can therefore never work here as 80% cannot avail these facilities.

The challenge in developing countries is therefore to make transplant relevant to the common man where majority live below the poverty line. We developed a model based on community-government partnership which offers dialysis, transplantations and follow up care and medicine "free with dignity" for life. The model has survived for 3 decades where 650 patients are dialysed each day and 10-12 transplants are performed each week. Total number of transplants exceed 3200. The government funding and community donations from a total of \$7.0 million in 2000 have increased to \$20 million in 2010. The reason for this has been our transparency and equity, accountability to our donors, services at the cutting edge of technology and rehabilitation of patients beyond medical care. The model made our institution the spokesman of transplantation in the country and helped us to bring about transplant law in the country and combat commercialism. Serving the disfranchised motivated members of our country to come forward with deceased donation, first local deceased donor transplant was performed in 1998 and hundreds of people from all segments of society have pledged to be donors.

SIUT model is a miniature of the mega Spanish model. Dialysis and transplantation offered free with medicine have brought forth living related donors. Deceased donation will follow for which there is a need to develop infrastructure to support deceased donation, ICU facilities, manpower training and confidence building in the programme. In developing countries the road to deceased organ donation passes through the disfranchised. Deceased donations will only be relevant to them when they can be the beneficiary of transplantation.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 13 : Le patient acteur
de la qualité**

Education thérapeutique : quelle autonomie ?

C. DEKEUWER

Agrégée et docteur en philosophie, Maître de conférences à la Faculté de Philosophie, Université Lyon 3 Jean Moulin, chercheur associé au CERSES (CNRS- Université Paris Descartes)

Le principe du respect de l'autonomie du patient est placé sur le devant de la scène par la réflexion en éthique médicale. En découle parfois une conception du patient comme d'un usager du système de santé qui peut avoir ses exigences en matière de qualité de soin. Nous nous demanderons comment le principe du respect de l'autonomie peut s'incarner dans une action d'éducation thérapeutique. Quelles sont, dans ce contexte, les apports et les limites du concept d'autonomie ?

Patients avec IRC : expérience Lorraine

Pr M. KESSLER

CHU de Nancy

Le programme E'dire : élaboré et planifié à partir de l'analyse des besoins des patients.

Depuis 2009 le réseau de prise en charge de l'IRC en Lorraine, NEPHROLOR, a mis en place des actions destinées à améliorer la prise en charge et le suivi des patients IRC stades 3-4 en médecine de ville. Parmi elles, l'éducation thérapeutique, intégrée dans le parcours global du patient y trouve tout naturellement sa place. NEPHROLOR a construit le programme E'Dire. Le point de départ a été l'identification des attentes et des besoins des patients IRC grâce à la réalisation d'entretiens de groupe à partir d'une grille d'entretien semi-directive.

Le programme E'Dire s'articule autour de 3 phases

Phase de sensibilisation (comprendre sa maladie) : chez le patient IRC on retrouve une difficulté de prise de conscience de la maladie, souvent asymptomatique et une ambivalence : d'un côté il veut vivre comme tout le monde et de l'autre il craint les complications et la mise en dialyse. Il est donc important d'explorer son rapport à la santé et à la maladie de manière à identifier ses motivations. L'enjeu est de l'amener à construire son projet personnel. Cette étape comporte une séance collective consacrée à l'identification des symptômes, des signes d'aggravation, des répercussions puis à la description de l'évolution et des modalités de surveillance.

Phase d'action (agir sur son IRC) : cette étape comporte 3 séances collectives permettant au patient d'acquérir des compétences d'autosurveillance (mesure de la PA, du poids, de la diurèse, identification des symptômes), d'autosoins (mettre en place une alimentation adaptée, un traitement régulière et une activité physique,), de raisonnement (repérer les signes d'alerte, faire face à des situations à risque susceptibles de dégrader la fonction rénale) ainsi que de mettre en place son projet de vie.

Phase de maintien (adapter son mode de vie) : cette phase comporte une séance collective à distance consacrée à l'analyse des situations difficiles de la vie quotidienne et des adaptations à mettre en œuvre.

Des séances individuelles émaillent le parcours du patient : la première correspond au diagnostic éducatif. Deux autres permettent de revenir sur les activités collectives, d'évaluer les compétences acquises et de travailler sur le projet personnel

Un livret individuel est remis au patient au début du parcours et **un guide d'animation** a été élaboré pour les soignants animateurs qui sont des libéraux ayant des compétences en ETP. Selon les séances interviennent infirmière, psychologue, diététicienne, kinésithérapeute, dans un lieu non médicalisé mutualisé avec une maison du diabète et de la nutrition.

Le médecin traitant est informé par courrier ou internet des résultats du diagnostic éducatif et du déroulement du programme

Un dossier médico-socio-éducatif informatisé partagé est mis en place pour la coordination du suivi avec un système continu d'information

Lundi 23 mai 2011

SESSION 14 : Du génome à la maladie

Etudes génome entier, entre réalité et fiction

B. JORDAN

Marseille-Nice Génopole

L'étude de l'ADN a fait des progrès rapides, depuis la découverte de sa structure en double hélice en 1953 jusqu'à la première séquence de l'ADN humain en 2001/2003. La découverte des SNP ou snips, polymorphismes ponctuels présents à des millions d'exemplaires dans notre génome, et la mise au point d'outils (puces à ADN) capables d'en examiner simultanément des centaines de milliers dans l'ADN d'un prélèvement, ont motivé un renouveau des études génétiques portant sur les affections complexes. Ces « balayages du génome », aussi appelés GWAS (pour *Genome-Wide Association Studies*), ont permis d'identifier de nombreux gènes exerçant une influence sur la vulnérabilité à des maladies comme le diabète, la maladie de Crohn ou l'arthrite rhumatoïde. Cependant, la valeur prédictive et l'utilité en diagnostic de ces découvertes reste faible en raison de leur caractère incomplet (« Héritabilité manquante »), et les prétentions des entreprises commerciales qui disent établir un profil individuel prédictif à partir de ces données ne sont pas fondées. Une nouvelle révolution technique a, en quelques années, divisé par 1000 le coût et les délais d'obtention de séquences, au point qu'aujourd'hui le génome d'une personne peut être lu en une semaine et à un coût inférieur à 10 000 euros. Ces séquences fournissent une information très riche mais dont l'interprétation reste difficile, le passage du génotype au phénotype étant loin d'être évident. Parmi les premiers résultats, on doit noter la révélation d'une complexité encore insoupçonnée pour les altérations présentes dans une cellule cancéreuse, ce qui risque de compliquer la mise au point de traitements ciblés. On peut aussi noter la possibilité maintenant ouverte de rechercher simultanément la présence de centaines d'altérations présentes à l'état hétérozygote dans l'ADN d'une personne, avec des applications séduisantes mais parfois problématiques en diagnostic pré-conceptionnel. Au total, la possibilité de pratiquer des analyses « génome entier » de divers types est maintenant bien réelle, mais les modalités d'emploi, de mise en œuvre et de contrôle de ces approches restent à inventer.

Impact sociétaux et éthiques

L. LWOFF

Chef de la Division de la Bioéthique, Conseil de l'Europe

Des progrès remarquables ont été faits dans le domaine de la santé humaine grâce aux recherches dans le domaine de la biologie et de la médecine. A cet égard, la génétique est un des domaines considéré comme l'un des plus prometteurs. La connaissance du génome humain a été une source d'avancées considérables facilitant en particulier l'identification de caractéristiques responsables de maladie ou impliquées dans leur développement. Les tests génétiques développés sur cette base permettent non seulement de poser ou confirmer des diagnostics chez des personnes présentant des symptômes, mais également de mettre en évidence la présence de mutations responsables ou prédisposant à des maladies qui ne se développeront que beaucoup plus tard au cours de la vie.

Lorsqu'il existe de mesures préventives ou qu'il est possible de limiter le risque de développement d'une maladie en modifiant par exemple son style de vie, ses habitudes alimentaires etc., cette identification précoce peut présenter un réel bénéfice pour la personne concernée. Toutefois, pour la plupart des maladies dites « génétiques », ces possibilités restent très limitées. Les résultats des analyses génétiques sont par ailleurs complexes et il peut être parfois difficile pour les personnes concernées de bien en comprendre leurs implications.

Si les tests génétiques deviennent de plus en plus partie intégrante de la pratique médicale, on voit également se développer sur internet une offre commerciale en dehors de tout système de santé, s'adressant non plus aux patients mais aux « consommateurs ».

Parallèlement aux applications positives de la génétique, ces développements soulèvent donc également un certain nombre de préoccupations éthiques et juridiques. Celles-ci touchent en particulier les risques d'atteintes à la vie privée, notamment lorsqu'il s'agit d'informations prédictives, ou les risques de stigmatisation ou de discrimination, liées à des utilisations abusives des résultats de tests par des tiers par exemple en dehors du domaine biomédical. Au niveau national comme international, la réflexion sur ces questions a déjà permis de définir un certain nombre de principes protecteurs. Elle continue face notamment aux développements technologiques qui vont permettre d'augmenter de façon considérable les capacités d'analyse de nos caractéristiques génétiques.

Le consentement éclairé : point de vue du juriste

V. DEPADT-SEBAG

Faculté de droit, université Paris 13

Le consentement se trouve au cœur du dispositif légal relatif à la biomédecine, où il est appréhendé comme la condition essentielle de toute intervention sur la personne.

La consécration du consentement par le droit, de même que le sens qui lui est aujourd'hui donné, s'inscrivent dans l'histoire, dont ils sont indissociables.

Au lendemain de la seconde guerre mondiale et de la découverte de l'horreur à laquelle peut conduire l'acte médical ou pseudo médical lorsqu'il est dénué de toute éthique et moralement perverti, la reconnaissance du consentement comme condition première de toute recherche sur l'homme a marqué le passage de l'inhumanité à l'humanité retrouvée. Depuis, au fur et à mesure de l'émergence et du développement de la biomédecine, les mesures relatives au consentement n'ont cessées d'être renforcées, affinées, précisées. Ainsi, du Code de Nuremberg à la convention d'Oviedo, en passant par les lois nationales, le consentement se trouve au confluent des grands principes de l'éthique médicale et du droit de la biomédecine.

Le droit traduit la nécessité du consentement par de nombreuses règles de forme, mais loin d'être une simple exigence procédurale, le consentement traduit le respect du principe qui fonde le droit de la biomédecine : la dignité humaine. Et le respect de cette dignité suppose l'application du principe d'autonomie, qui protège la volonté du patient.

Cependant, le consentement ne peut remplir sa fonction qu'à certaines conditions : il doit être libre et éclairé.

La condition de consentement n'est pas née de la biomédecine, mais l'évolution des techniques biomédicales, notamment de la génétique, conduit à poser cette exigence en des termes nouveaux. Comment garantir le caractère éclairé du consentement lorsque les données de l'information deviennent particulièrement complexes et empreintes d'incertitudes ? Comment garantir la liberté lorsque la décision de la personne aura des conséquences sur d'autres qu'elles mêmes ?

Ce sont des questions auxquelles le droit doit aujourd'hui faire face.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 15 : La question de la fertilité
dans la prise en charge des cancers
chez le jeune**

La préservation spermatique chez le jeune adolescent

Dr M. DAUDIN

CECOS Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, 330 avenue de Grande Bretagne; Groupe de recherche en fertilité humaine (EA 3694, Human Fertility Research Group) ; Université de Toulouse ; UPS ; TSA 70034, 31059 Toulouse, France.

Depuis 1973, année de la création des CECOS (centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain), la cryopréservation de sperme avant la mise en route des traitements du cancer est proposée aux adultes ainsi qu'aux adolescents. Pour ce type de soin, la prise en charge de l'adolescent ne va pas de soi. Améliorer la prise en charge des adolescents passe par le préalable de connaître la population reçue dans les CECOS. Aussi, la Fédération Française des CECOS a voulu dresser le bilan de la faisabilité de la préservation spermatique des moins de 21 ans, adressés dans les centres, depuis leur création jusqu'en 2007.

L'étude ADOPREFERTICA, financée par La Ligue Nationale Contre le Cancer, répond aux principales questions de la faisabilité des recueils de sperme, de la faisabilité de la congélation sur 34 ans de pratiques et sur quasiment l'ensemble du territoire national. Ainsi 4345 adolescents (de 11.6 à 20.9 ans), ont été accueillis dans les centres pour préserver leur fertilité. 4314 (99.3%) ont tenté de réaliser au moins un recueil de sperme par masturbation. La pratique de la masturbation a été un succès pour 4004 adolescents (92.8%). Une cryopréservation de sperme a été possible pour 3616 d'entre eux (83.2%). Pour de rares patients, la cryopréservation a été réalisée : i) à partir de sperme obtenu par électroéjaculation endorectale; ii) à partir de spermatozoïdes obtenus par recueils d'urines; iii) à partir de spermatozoïdes obtenus après extraction mécanique de pulpe testiculaire. L'obtention de sperme par masturbation est possible dès 12 ans et la réussite du recueil est croissante avec l'âge ($p < 0.001$). Il en est de même pour la cryopréservation du sperme obtenue. Les valeurs moyennes des paramètres spermatiques : volume, nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat, mobilité, vitalité, augmentent avec l'âge. La qualité des paillettes conservées est compatible avec les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation. Il est mis en évidence une variabilité dans la prise en charge des moins de 15 ans, selon les centres, faisant poser la question de la qualité de l'information donnée. Il sera discuté du contexte actuel de l'autoconservation. Une proposition de prise en charge, reposant sur le contexte structuré de l'accueil spécifique au jeune adolescent et à ses parents ou tuteurs, sera discutée.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 16 : Bénéfice de la greffe
thoracique**

Score LAS et bénéfice de la greffe

Dr G. THABUT

Hôpital Bichat. Paris

Environ 250 transplantations pulmonaires ont été réalisées en 2010 en France. Cette activité n'est pas suffisante pour satisfaire la demande qui est évaluée à 400 greffes par an. Cette situation de pénurie a pour conséquence des temps d'attente et une mortalité sur liste importants et implique une réflexion de la communauté des transplantateurs sur l'utilisation la plus efficace possible de cette ressource rare, et en particulier sur le choix du receveur le plus pertinent.

L'allocation des greffons pulmonaires de manière équitable et efficace est un problème complexe. L'objectif principal de la transplantation pulmonaire, tel qu'il est défini dans les recommandations internationales est l'amélioration de la survie des patients. Ceci conduit à récuser les patients chez lesquels la transplantation pulmonaire n'entraînerait aucune amélioration de la survie. Différentes stratégies peuvent être envisagées pour l'attribution des greffons, et les politiques d'attribution des greffons varient d'un pays à l'autre. L'attribution des greffons peut-être basée sur la durée d'attente des receveurs (premier inscrit – premier servi), sur la gravité du receveur (les receveurs plus 'graves' en premier), ou sur le bénéfice attendu de la transplantation. C'est sur ce dernier principe qu'a été développé le Lung Allocation Score (LAS), qui est utilisé depuis mai 2005 aux Etats-Unis. Ce score est construit sur des modèles statistiques permettant pour un patient donné de déterminer la survie attendue sans et avec greffe et d'en déduire le bénéfice attendu de la transplantation. Ce score a été critiqué du fait de la difficulté à prédire de manière fiable la survie après transplantation pulmonaire.

En France, le greffon n'est pas attribué à un patient, mais à une équipe de transplantation qui choisit le receveur au sein des patients en attente dans son centre. Depuis 2007 a été mis en place un système de super-urgence qui permet d'attribuer un greffon aux patients qui satisfont certains critères de gravité extrême. Ce système concerne maintenant environ 20% des transplantations réalisées.

L'objectif de cette présentation est de décrire les différents systèmes existants, de mettre en évidence leurs avantages respectifs et leurs limites, et d'évaluer la pertinence d'une attribution des greffons basée sur un score en France.

Lundi 23 mai 2011

**SESSION 17 : Collaboration
internationale dans l'activité de cellules
souches hématopoïétiques (CSH)**

Echanges internationaux de greffons de CSH : Rôle de la World Marrow Donor Association WMDA

Dr C. MUELLER

Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) Ulm, Allemagne

La World Marrow Donor Association (WMDA) est une association internationale qui fédère l'ensemble des Registres de donneurs non apparentés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et la plupart des Banques de sang placentaire. Créée en 1988 sous la forme d'un groupe de travail réunissant les quelques Registres existant alors, la WMDA s'est progressivement structurée, devenant une association loi 1901, dont le siège se trouve à Leiden (NL). Elle est administrativement représentée par une directrice et est dotée d'une responsable opérationnelle en charge du bureau et de l'organisation des réunions biennuelles.

La WMDA a pour mission d'assurer par des procédures communes, des recommandations et des standards d'accréditation, la QUALITE des greffons mis à la disposition des patients du monde entier, mais aussi la PROTECTION des donneurs non apparentés.

Les membres votants de la WMDA sont les Registres activement impliqués dans les échanges internationaux de CSH ; De façon additionnelle, la WMDA dispose de membres individuels (sans droit de vote) et de membres associés.

Le rôle international de la WMDA se reflète dans la structure de son comité directeur, comportant 3 vice-présidents et secrétaires régionaux pour l'Amérique, l'Europe/Afrique et l'Asie/Australie, ainsi qu'un président en action, un président élu et un ex-président provenant chacun de 3 continents différents.

Les entités les plus actives de la WMDA sont ses groupes de travail oeuvrant sur différents thèmes :

Le groupe de travail « Registres de donneurs », couvrant surtout les sujets opérationnels,

Le groupe de travail « système d'information », travaillant sur les aspects sécurité, fiabilité et standardisation des données échangées,

Le groupe de travail « assurance Qualité », initiant la plupart des projets liés à l'assurance de la Qualité,

Le groupe de travail « clinique », couvrant les sujets médicaux liés aux donneurs de CSH,

Le groupe de travail « éthique ».

Au sein de chaque groupe de travail, des sous-comités sont créés selon les besoins et les projets.

Le groupe de travail « système d'information » interagit étroitement avec 2 entités

Le BMDW (Bone Marrow World Wide), application listant l'ensemble des caractéristiques HLA des donneurs et des unités de sang placentaire et permettant de localiser celles potentiellement intéressantes pour les patients,

EMDIS (European Marrow Donor Information System), application permettant d'inscrire les patients, de rechercher pour leur compte un greffon de CSH et de le sélectionner formellement pour un projet de greffe.

Un certain nombre de comités dépendent directement du comité directeur de la WMDA. Les plus importants ont pour thème : la réglementation et l'accréditation.

La création de standards internationaux d'accréditation et l'initiation d'une démarche d'accréditation des Registres basée sur ces standards, représentent la réalisation majeure de la WMDA des dix premières années de ce début de millénaire. Il y a actuellement 19 Registres accrédités, qui gèrent plus de 90% des greffons échangés de par le monde.

Compte tenu de la complexité des procédures sous-tendant la réalisation des greffes de CSH internationales, la WMDA a favorisé le concept de « Registre national » comme entité organisationnelle, point d'entrée de la communication et des échanges, tant à l'échelle nationale qu'internationale, et entité impliquée dans le management des transactions financières générées par les recherches de greffons.

Même s'il existe des variations dans l'organisation du fonctionnement des Registre nationaux, la WMDA contribue de façon substantielle à l'interaction homogène et efficace des Registres les uns avec les autres.

EMDIS-CORD : un exemple de mutualisation de données pour le bénéfice des patients

A. BAOUZ

Agence de la biomédecine / DSI

Compte tenu des critères de compatibilité requis dans le cadre de la greffe de CSH, et de la difficulté d'identifier des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) HLA compatibles en dehors de la famille, des Registres de donneurs volontaires se sont créés progressivement dans le monde, permettant désormais l'accès à 15 millions de donneurs volontaires potentiels et 430.000 unités de sang placentaire.

Identifier le meilleur donneur ou greffon au meilleur moment, pour le patient considéré, est un enjeu majeur qui a poussé les registres à développer un réseau de communication informatique, permettant d'optimiser les échanges de données tout en les sécurisant.

Depuis 1995, le réseau EMDIS (European Marrow Donor Information System) permet l'échange d'information entre les Registres de donneurs de CSH non apparentés du monde entier. Il regroupe aujourd'hui 25 des plus grands Registres. Il permet d'obtenir la liste des caractéristiques des donneurs potentiellement compatibles pour un patient, de demander des tests complémentaires de compatibilité, voire de sélectionner et recruter formellement un donneur compatible.

Depuis les années 2000, une nouvelle source de CSH est apparue dans le traitement des maladies du sang. Il s'agit des cellules du sang placentaire, ou sang de cordon qui, si elles répondent aux critères qualité requis, sont cryo-préservées après détermination de leurs caractéristiques HLA. Elles peuvent être alors greffées à un patient qui répond aux critères de compatibilité requis. L'avantage fourni par ces cellules de sang placentaire réside dans leur rapide disponibilité et la moindre compatibilité HLA exigée.

Les différents Registres dans le monde, qui géraient uniquement des fichiers de donneurs de CSH, gèrent désormais, pour la majorité d'entre eux, également des fichiers répertoriant des unités de sang placentaire (USP) et par la même, ont fait évoluer EMDIS de façon à pouvoir y inclure les recherches d'USP (EMDIS-CORD)

Jusqu'à présent, un médecin greffeur qui voulait accéder à la liste des USP disponibles dans un ou plusieurs Registres EMDIS, envoyait à son Registre national une demande de recherche. En fonction du Registre interrogé, les résultats de cette recherche pouvaient lui parvenir dans un laps de temps variant de quelques heures à quelques jours.

Afin de supprimer ce temps d'attente et permettre à chaque patient un accès au meilleur greffon de sang placentaire où qu'il se trouve dans le monde, il a été décidé de mutualiser les USP des différents Registres EMDIS. Cette mutualisation consiste pour chacun des Registres concernés à avoir dans sa base de données une copie de toutes les USP des autres Registres. Afin de synchroniser en permanence les différentes listes d'USP, chaque inscription, modification ou annulation d'une USP dans l'un des Registres doit être automatiquement répercutée dans la liste d'USP des autres Registres.

Les avantages de cette mutualisation apparaissent instantanément :
Les résultats sont disponibles, en temps réel, au moment de la demande,
L'algorithme de recherche de compatibilité utilisé est celui du Registre du patient,
Le même algorithme est utilisé pour toutes les USP.

Cette mutualisation des données, avec tous les défis qu'elle pose, représente dans le contexte évoqué, un exemple unique de partage de données à l'échelle internationale, dans l'objectif constant de faciliter l'accès à la greffe de CSH d'un nombre croissant de patients.

Mardi 24 mai 2011

**SESSION 19 : Vécu de la greffe
pédiatrique**

Caractéristiques des malades pédiatriques démarrant un traitement de suppléance avec un zoom sur leur accès à la greffe

Pr P. NIAUDET

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades

En 2009, 124 enfants de moins de 20 ans ont démarré un premier traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Quarante d'entre eux, tous âgés d'au moins 15 ans, ont démarré le traitement en dehors d'une structure pédiatrique. La moitié de ces enfants ont moins de 14 ans. 15,3% ont entre 0 et 4 ans et 16,9% ont entre 5 et 9 ans.

La greffe a été le premier traitement de suppléance pour 25% des enfants. L'hémodialyse a été le traitement le plus souvent utilisé de première intention alors que la dialyse péritonéale est utilisée dans 14% des cas.

A la fin de l'année 2009, 847 enfants âgés de moins de 20 ans recevaient un traitement de suppléance. La prévalence globale de l'insuffisance rénale chronique traitée par suppléance dans cette tranche d'âge de 0 à 20 ans est de 50 par million d'habitants, variant de 14 par million d'habitants pour les moins de 5 ans à 135 pour les 18-19 ans. La transplantation rénale est le traitement le plus représenté, soit 81% alors que 15,5% des enfants sont traités par hémodialyse et 3,4% par dialyse péritonéale.

Les enfants inscrits sur la liste d'attente bénéficient d'une certaine priorité d'accès par rapport aux adultes. Depuis 2008, la priorité pédiatrique concerne les receveurs inscrits avant l'âge de 18 ans alors qu'auparavant la limite était de 16 ans. Cette priorité fait que les enfants sont prioritaires pour les reins prélevés sur des donneurs de moins de 18 ans à l'échelon national. De plus, ils ont une priorité à l'échelon régional pour les reins prélevés sur des donneurs de moins de 35 ans.

Le nombre de greffes réalisées chaque année entre 2005 et 2010 est resté assez stable, entre 104 et 122. Par contre, le nombre d'inscriptions a augmenté en 2009, ce qui a abouti à une augmentation de 13% du nombre d'enfants en attente de greffe.

La durée d'attente sur liste a augmenté au cours des dernières années, la médiane d'attente pour les enfants de moins de 18 ans passant de 4,5 mois pour la période 2003-2006 à 7,3 mois pour la période 2007-2010. Ceci peut s'expliquer par l'extension de la priorité pédiatrique mais également par la nouvelle règle qui fait que un des deux reins prélevés sur les donneurs décédés est attribué à l'équipe de prélèvement. Malgré cet allongement, la durée d'attente des enfants reste trois fois moins longue que celle des adultes.

Qualité de vie à l'âge adulte des greffés rénaux pédiatriques

C. LOIRAT¹, H. MELLERIO², M. LABEGUERIE², B. ANDRISS², E. SAVOYE³, M. LASSALLE³, C. JACQUELINET³, C. ALBERTI².

¹ Service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris, France

² Service d'Epidémiologie Clinique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

³ Agence de la biomédecine, France

Nous rapportons les résultats d'une enquête nationale portant sur le devenir à l'âge adulte, particulièrement l'insertion socioprofessionnelle, de patients ayant eu une greffe de rein pendant l'enfance. Un questionnaire a été envoyé aux 624 patients greffés en France avant l'âge de 16 ans, entre 1985 et 2002, âgés de plus de 20 ans lors de l'enquête (2008-9) et connus par l'ABM comme étant en vie avec une adresse exacte. 374 d'entr'eux (60%) ont répondu. Les données ont été comparées à celles de la population générale française (PGF) par standardisation indirecte sur l'âge, le sexe et la période (<http://www.insee.fr>).

L'âge médian des patients qui ont répondu était de 12.3a (Q1 : 8.7-Q3 : 14.4) lors de la première greffe, 27.1a (Q1 : 24.1- Q3 : 31.5) lors de l'enquête. 51.6% étaient des hommes, 81.0% avaient un greffon fonctionnel, 41.7% avaient eu ≥ 2 greffes. La durée cumulée en dialyse était de 1.95a (Q1 : 0.7- Q3 : 4.9). La taille moyenne était de 165.7 ± 8.8 cm chez les hommes, 152.9 ± 8.2 cm chez les femmes. Les patients non-répondeurs étaient plus souvent des hommes (63.6%, $p=0.003$) et en dialyse (28% vs 19%, $p=0.008$).

Seulement 31.1% des patients vivaient en couple (marié, pacsé ou union libre) contre 51.7% dans la PGF ($p<0.0001$), dont 26.7% des hommes (vs 46.1%, $p=0.0001$) et 35.7% des femmes (vs 57.6%, $p=0.0001$). 27.6% des patients vivaient seuls, 35.7% chez leurs parents et 5.6% en institution.

Concernant la scolarité, 29.6% des patients avaient plus d'un an de retard dès le CP (vs 10.8% dans la PGF, $p<0.0001$) et 42.8% (vs 25.8%, $p<0.0001$) en CM2. 10.5% (vs 3.6%, $p<0.0001$) avaient quitté le système scolaire normal avant la fin du primaire et près de 10% semblaient avoir un handicap intellectuel. Chez les patients ≥ 25 a, la proportion de sujets sans diplôme était significativement supérieure à celle de la PGF (19.1% vs 12.4%, $p=0.0031$), tandis qu'on comptait moins de sujets avec un diplôme $>$ bac +2-5 (15.6% vs 21.5%, $p=0.0473$). Les proportions de patients ayant comme plus haut diplôme le BEPC, un CAP, BEP ou équivalent, le baccalauréat ou équivalent, ou un diplôme bac+2 étaient similaires à celles de la PGF. En revanche, si 60.6% des hommes étaient bacheliers (vs 57.2%, $p=0.64$), ce n'était le cas que de 46.9% des femmes (vs 66.5%, $p=0.007$). Après ajustement sur le niveau d'éducation des parents, la proportion de femmes ayant le baccalauréat restait inférieure à celle attendue (par rapport au père: $p=0.002$; par rapport à la mère: $p=0.002$) ainsi que, pour les 2 sexes, la proportion de diplômes $>$ bac+2-5 ($p=0.002$ par rapport au père ; $p=0.0003$ par rapport à la mère).

La répartition par catégories socioprofessionnelles des patients ≥ 25 a était, en dehors d'un taux plus élevé d'employés chez les hommes (26.7% vs 15.1%, $p=0.005$), similaire à celle de la PGF, avec 11.2% de cadres et professions intellectuelles supérieures (vs 15.3%, $p=0.21$), 26.1% de professions intermédiaires (vs 27.1%, $p=0.86$) et 23.0% d'ouvriers (vs 24.8%, $p=0.69$). En revanche, les proportions de travailleurs à temps partiel (22.1% vs 15.5%, $p=0.0487$), en contrat à durée déterminée (19.9% vs 8.2%, $p<0.0001$) et au chômage (14.7% vs 8.2%, $p=0.0005$) étaient significativement plus importantes. Au total, 13.2% des patients étaient en incapacité totale de travail (ITT). Les revenus individuels mensuels étaient <1000 € chez 51.1% des patients et >1600 € chez seulement 10.6%.

L'analyse multivariée montrait que les facteurs prédictifs du célibat sont : uropathie malformative ou néphropathie héréditaire, 1^{ere} greffe précoce, revenus <1000 €; pour le chômage : jeune âge, sexe féminin, célibat et absence de diplôme; pour l'ITT : sexe féminin, en dialyse actuellement, célibat et absence de diplôme.

En conclusion, si la situation socioprofessionnelle semble normale chez une proportion encourageante d'adultes greffés dans l'enfance, beaucoup rencontrent d'importantes difficultés éducationnelles, professionnelles et financières. De plus, la vie sociale et familiale reste souvent perturbée. Si un retard mental peut expliquer ces difficultés chez certains, pour beaucoup les conséquences d'un lourd passé néphrologique ne semblent pas anodines.

Qualité de vie à l'âge adulte des enfants greffés hépatiques dans l'enfance

Pr D. DEBRAY

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

La transplantation hépatique (TH) s'est largement développée dans les 25 dernières années, restant le seul traitement d'un grand nombre de maladies chroniques du foie chez l'enfant. La situation particulière des jeunes adultes ayant bénéficié d'une TH dans l'enfance a encore été peu étudiée. Les principales études réalisées chez l'enfant révèlent une qualité de vie satisfaisante quoique légèrement inférieure à celle d'enfants sains, mais supérieure à celle d'autres malades chroniques. Des symptômes de stress post-traumatique plus ou moins importants sont notés chez un tiers des adolescents. Les résultats d'une étude de la qualité de vie menée chez 116 jeunes adultes (âge moyen de 21 ± 4 ans) greffés hépatiques dans l'enfance sont présentés. Le recul depuis la TH était de $13,9 \pm 3,9$ ans. Les entretiens se sont déroulés par téléphone à l'aide d'un questionnaire et ont été réalisés par un médecin non impliqué dans le suivi médical de ces patients (Pr JP Dommergues).

La plupart des patients vivent, à des degrés variables, des difficultés psycho-sociales en rapport avec la TH. Si 81 % ont répondu être satisfaits ou très satisfaits de leur état de santé actuel, et 75 % de leur qualité de vie, 53 % restent angoissés pour leur avenir « peur que la maladie revienne » « incertitude sur la durée de vie du greffon », « risque de cancer », et 25% reconnaissent « avoir parfois ou souvent des idées noires ». Quarante-trois pour cent ne parlent pas ou que rarement de leur TH, mais seraient demandeurs d'une écoute sur leurs problèmes personnels. Le quart des patients estime que leurs problèmes de santé ont altéré leur relation avec la fratrie, et gênent actuellement leur relation amoureuse. Une certaine gêne dans les activités physiques est également évoquée par 25 % d'entre eux, notamment en raison d'une fatigue excessive. Enfin, 45 % reconnaissent ne pas prendre leurs médicaments « sérieusement ».

Concernant leur mode de vie, la grande majorité (70%) vit encore chez leurs parents ; 65 % poursuivent des études, 23 % ont une activité professionnelle, 12 % sont « sans emploi ». Dans 13 % des cas, les jeunes ne sont détenteurs d'aucun diplôme. Le pourcentage de titulaires du baccalauréat est significativement plus faible que celui rapporté par l'INSEE pour la population générale dans la tranche d'âge 20-24 ans. Pour ceux poursuivant encore des études, leur niveau d'études est significativement plus faible que celui de la population Française de référence du même âge.

Si 88 % des jeunes estiment avoir acquis une certaine autonomie depuis l'adolescence, 72 % reçoivent une aide de leurs parents pour tout ce qui concerne leur suivi médical.

En résumé,

Malgré une satisfaction globale sur leur qualité de vie et leur état de santé actuel, un nombre important de ces jeunes est angoissé pour leur futur. La non observance du traitement immunosuppresseur reste toutefois un problème majeur. Leurs performances scolaires sont inférieures à celles de la population générale du même âge. Ils sont dans leur grande majorité demandeurs d'une écoute sur leurs problèmes personnels.

Mardi 24 mai 2011

**SESSION 20 : Des décisions difficiles
en assistance médicale à la procréation
(AMP)**

Des décisions difficiles en AMP : l'âge des demandeurs

Dr J. BELAISCH-ALLART

Centre hospitalier des 4 Villes, site de Sèvres ,92318 cedex

Le désir tardif d'enfant est devenu un réel problème de société. Les progrès de la contraception, les études prolongées, le désir (légitime) de faire carrière, l'instabilité du marché du travail, l'hostilité des employeurs à l'annonce d'une grossesse, tout se conjugue pour que les femmes programment de plus en plus tard leur grossesse, dans l'ignorance voire le déni de la chute de la fertilité avec l'âge. Sans compter celles qui ayant rencontré tôt (trop ?) l'homme de leur vie, à la quarantaine rencontrent un nouveau conjoint. Autre phénomène actuel de société, le rajeunissement, en 2 générations tout a changé, la femme de 50 ans n'est plus une grand-mère mais une femme jeune à qui le don d'ovocyte voire l'accueil d'embryon permet la maternité. Nos patientes ont certes quelques excuses, leurrées par le slogan de la contraception « un enfant quand je veux », dont nul ne leur a donné la vraie interprétation « pas d'enfant tant que je n'en veux pas ». Les médias nous inondent d'images d'heureuses femmes enceintes de quarante ans et plus mais ne parlent jamais de celles (beaucoup plus nombreuses) qui sortent en larmes de nos cabinets.

L'AMP (hors don d'ovocyte bien entendu) n'est pas une baguette magique qui compense l'effet délétère de l'âge sur la reproduction. Tous les traitements inséminations, FIV, ICSI voit leur taux de succès chuter avec l'âge. En combinant les taux de succès de l'AMP avec les données disponibles sur la variation avec l'âge de la fécondabilité, Léridon a évalué les chances de succès d'un couple cherchant à avoir un enfant selon l'âge de la femme au départ : sur 100 femmes cherchant à concevoir à partir de 30 ans, 91 auront un enfant dans les 4 ans sans recourir à l'AMP, 3 y parviendront ensuite grâce à l'AMP, et les 6 autres resteront sans enfants ; sur 100 femmes cherchant à concevoir à partir de 35 ans, 82 auront un enfant dans les 3 ans, 4 grâce à l'AMP et 14 resteront sans enfants ; en cas de début de recherche à partir de 40 ans, 57 réussiront dans les 2 ans, 7 en recourant à l'AMP et **36 resteront sans enfant.** Aucune des techniques classiques proposées (augmentation des doses de gonadotrophines, hatching, diagnostic préimplantatoire) n'améliore les taux de succès des femmes de 40 ans et plus. Seul le recours à l'ovocyte d'une femme jeune peut restaurer la fertilité, ce qui obligera, tôt ou tard à s'interroger sur l'auto conservation des ovocytes. Cette autoconservation dite sociétale n'est pas sans poser de multiples problèmes : risques bien réel des grossesses tardives pour la femme et pour l'enfant, cout, limite pour la reprise des ovocytes etc mais il est désormais impossible de ne pas y réfléchir.

Des décisions difficiles en AMP : la mucoviscidose

Dr S. EPELBOIN

Centre d'AMP, Service de Gynécologie et Obstétrique, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Groupe Hospitalier Paris-Nord Val-de-Seine

La population atteinte de mucoviscidose est de 0.7/10 000 dans les 27 pays Européens, 5 000 à 6 000 patients sont concernés en France. La mucoviscidose est due à une anomalie de la protéine CFTR, sa transmission est autosomique récessive (1). Elle se manifeste par une hydratation inadéquate des sécrétions concernant différents organes, entraînant infections respiratoires à répétition, déclin de la fonction pulmonaire, malabsorption, dénutrition, diabète, une azoospermie chez l'homme, et une infertilité relative chez la femme

L'espérance et la qualité de vie des individus atteints de mucoviscidose se sont grandement améliorées ces dernières années. Leur durée de vie moyenne est passée de 5 ans en 1963 à 38 ans en 2008, et la proportion d'adultes parmi les sujets atteints est de 45%. A 20 ans, les jeunes adultes peuvent espérer vivre en moyenne jusqu'à 45 ans. Tandis que cela était inenvisageable il y a peu, l'amélioration récente du pronostic de la mucoviscidose a généré des projets d'enfant chez les jeunes adultes, projets non exempts d'un sentiment de revanche sur la maladie, et souvent portés par l'environnement familial.

Le mode de transmission autosomique de la mucoviscidose implique l'étude du gène CFTR chez le conjoint, ainsi qu'un conseil génétique. Si aucune mutation n'est détectée, le risque pour l'enfant est inférieur à 2%. Les futurs parents sont informés que l'enfant sera de toute façon porteur sain

Entre 1998 et 2008, au sein du groupe hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul, nous avons développé une approche pluridisciplinaire pour répondre, dans le cadre d'un réseau constitué entre équipes cliniques et biologique d'AMP, médecins internistes, pneumologues, diabétologues, généticiens, obstétriciens, anesthésiste, pédiatres et psychologues, au projet d'enfant d'hommes et de femmes atteints de mucoviscidose. Lorsque celui-ci est exprimé, les couples sont adressés dans le centre d'AMP par les pneumologues avec un descriptif détaillé de leurs antécédents et de leur santé actuelle. Le facteur décisionnel primordial, outre le bilan de fertilité du couple, est l'état de santé du futur parent malade, homme ou femme, et lorsqu'il s'agit de la femme, l'évaluation du retentissement de la grossesse sur l'évolution de la mucoviscidose, et celui de la mucoviscidose sur le déroulement de la grossesse et la santé de l'enfant. La préoccupation éthique est celle de la qualité de vie future d'un enfant né et élevé dans une famille marquée par la pathologie d'un parent d'espérance de vie réduite, menacé de décès prématuré ou d'aggravation indiquant une greffe pulmonaire. L'ensemble de ces aspects est abordé en consultation par les différents soignants, avec la difficulté d'évoquer clairement, mais sans heurter, le projet de donner la vie dans un contexte de risque pour sa propre vie.

Plus de 95% des hommes sont stériles du fait d'une atrésie bilatérale des canaux déférents (ABCD). La technique de micro-injection ovocytaire (ICSI) associée au prélèvement chirurgical de spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires permet d'aider ces jeunes hommes à devenir pères avec leurs propres gamètes (2). Les critères de prise en charge sont stricts, associant l'évaluation de la santé de l'homme et la possibilité du prélèvement chirurgical. Dans notre expérience, **72% des couples ont obtenu une grossesse en 1 à 3 cycles d'ICSI (3)**

Chez les femmes atteintes, les publications récentes montrent que, contrairement aux craintes antérieurement mises en avant, la grossesse est possible avec peu d'impact sur la morbidité ou la mortalité de la mère et l'enfant (4). Certaines femmes sont infertiles en raison d'un mucus cervical épais interférant avec le transport des spermatozoïdes. Ces cas constituent une indication d'insémination intra-utérine (IIU) ou de Fécondation In Vitro (FIV) si échec. Les décisions répondent à des critères stricts : génotype de la femme, sa fonction pulmonaire et nutritionnelle, évaluation des pathologies associées, analyse du gène CFTR chez le partenaire. L'AMP a été réalisée avec le souci d'éviter une grossesse multiple (surcharge cardio-pulmonaire, déséquilibre nutritionnel, risque de prématurité). Nous rapportons les résultats de ces prises en charge (5). L'indication d'IIU a été première dans tous les cas. Après information préalable des femmes, la tentative a été annulée (dans près d'un quart des cas) si plus d'1 follicule préovulatoire était recruté, ou en cas de détérioration de la santé intercurrente. Le suivi de la grossesse a suscité une intensification de la supplémentation nutritionnelle, la kinésithérapie respiratoire, la prise en charge d'un diabète, le repos à domicile

précoce, la surveillance de la croissance fœtale. L'accouchement par voie basse sous péridurale et oxygénothérapie a été privilégié.

Le bilan de 10 ans de prise en charge en réseau de ces femmes suggère d'excellents résultats en AMP (87% des femmes ont eu au moins 1 grossesse clinique, et 80% au moins 1 enfant vivant. 100% des grossesses ont été uniques), et ce sans augmentation de la mortalité ou la morbidité de la mère ou de l'enfant.

L'accès à l'AMP pour un nombre croissant de jeunes adultes est pour eux, dans le cadre de l'évolution de la mucoviscidose, un facteur certain d'insertion souhaitée dans une vie normale. Ses résultats optimistes doivent cependant être confortés par le suivi à long terme du parent malade et des enfants. La mucoviscidose est exemplaire de l'évolution des indications de l'AMP en rapport avec les progrès thérapeutiques réalisés dans d'autres champs de la médecine. Ainsi la réflexion actuelle se prolonge-t-elle par l'évaluation des situations estimées à haut risque de la médicalisation de la demande d'enfants de femmes transplantées

Références

1. Zielenski J, Tsui L. Cystic fibrosis: genotyping and phenotyping variations. *Annu Rev Genet* 1995;29:777-807
2. Oates RD, Honig S, Berger MJ, *et al.* Microscopical epididymal sperm aspiration (MESA): a new option for the treatment of the obstructive azoospermia associated with cystic fibrosis. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:36-40
3. Hubert D., Patrat C., Guibert J., Thiounn N., Bienvenu T., Viot G., Jouannet P., Epelboin S., « Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis », *Hum Reprod*, 2006 May ; 21(5) : 1232-1236
4. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML, The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1460-8.
5. Epelboin S., Hubert D., Patrat C., Abirached R., Bienvenu T., Lepercq J., « Management of assisted reproductive technologies in women with cystic fibrosis», *Fertil. Steril.*, 2001 Dec.; 76(6) : 1280-1

Le Handicap

N. FRANCOIS

Fontainebleau

Parmi les Handicaps physiques chez l'homme, c'est l'atteinte de la moelle épinière qui déconnecte les centres cérébraux des organes génito-sexuels. De ce fait les rapports sexuels et la procréation sont très compromis.

Au cours des vingt dernières années les possibilités de procréation au sein de couples, dont l'homme est para ou tétraplégique, sont passées de 5% à 30% de succès .

Les cas cliniques évoqués permettent d'illustrer la variété et la complexité des situations qu'il faut aborder en équipe pluridisciplinaire. Doit on répondre à toutes les demandes ?

A chaque étape de l'AMP, les couples sont tenus au courant des résultats et participent aux choix stratégiques pour l'étape suivante.

Physiquement, les tétraplégiques rencontrent plus de difficultés pour concevoir et élever leur enfant. Mais dans la plupart des cas une information et des essais d'obtention de recueil spermatique faits suffisamment tôt permettent au blessé médullaire de mieux envisager son avenir.

Mardi 24 mai 2011

**SESSION 21 : Les aspects
immunologiques de la greffe**

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur le complexe HLA

Dr C. ANTOINE

Agence de la biomédecine

Le Système HLA ou « Human Leucocyte Antigène », 1^{er} groupe leucocytaire humain, découvert en 1958 par le Pr. DAUSSET, a été rapidement identifié comme le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) car les antigènes (Ag) HLA qui le composent, situés à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme, sont les cibles de la reconnaissance immunitaire. Le CMH est composé de deux séries d'Ag HLA (A, B, Cw, DR, DQ, DP pour les principaux) ou haplotypes, l'un hérité du père, l'autre de la mère. Ce complexe agit comme un « code barre », spécifique à chaque individu et les cellules du système immunitaire sont « programmées » dès la naissance pour reconnaître les cellules du soi grâce à la présence de cette séquence spécifique d'Ag HLA. A l'inverse, si la ou les cellules rencontrées ne présentent pas le bon « code barre », les cellules du système immunitaire sont activées et programmées pour détruire les cellules porteuses à leur surface de ces Ag du non soi, donnant lieu par exemple à la réponse anti-infectieuse, allergique ou de rejet de greffe dans le cas qui nous intéresse, entre autres par la formation d'anticorps (Ac) spécifiques dirigés contre les Ag HLA du donneur non partagés avec le receveur ou encore appelés incompatibilités HLA. Seuls les Ag HLA A, B, DR et récemment DQ sont utilisés en transplantation. Peu ou pas d'incompatibilités HLA entre donneur et receveur, en particulier DR, offre les meilleures chances de succès de la greffe mais ce dogme doit être modulé par l'impact de nombreux autres facteurs comme la durée d'ischémie froide en cas de transfert, l'âge du donneur et du receveur ou la durée d'attente plus longue en cas de groupe HLA rare.

Le typage HLA, étape cruciale du bilan prégreffe, reposait initialement sur des méthodes sérologiques et maintenant sur des méthodes de biologie moléculaire, plus précises, expliquant la découverte secondaire de nouvelles spécificités HLA mais aussi de plusieurs sous spécificités d'un même Ag HLA considéré auparavant comme unique par les méthodes sérologiques. En effet, certains Ag HLA partagent un ou plusieurs déterminants communs (épitopes), donnant lieu en fonction de l'importance de cette partie commune à des sous spécificités ou à des groupes de réactivité croisée (CREG). La présence d'épitopes communs à plusieurs Ag HLA différents explique la capacité d'un receveur à développer de nombreux Ac dirigés contre plusieurs spécificités HLA pourtant absentes sur le greffon. La seconde étape consiste à identifier régulièrement chez un patient en attente de greffe la présence d'Ac anti-HLA déjà formés, ce qui constitue un risque important de rejet et contraindique le plus souvent la greffe. Auparavant, les Ac anti-HLA étaient uniquement identifiés par des tests de microlymphocytotoxicité (LCT), dits positifs lorsqu'un ou plusieurs sérums du patient entraînent la destruction d'une ou plusieurs cellules (panel de lymphocytes). Les résultats du test sont exprimés en pourcentage de cellules lysées. La fréquence des Ag HLA d'un panel est semblable à la fréquence des Ag HLA dans la population générale. Ainsi, quand le sérum d'un malade provoque la destruction de 80% des lymphocytes du panel, le patient est considéré comme immunisé contre 80% des donneurs potentiels, % correspondant au PRA saisi dans la base de données CRISTAL. Les stratégies de dépistage et d'identification des Ac anti-HLA sont depuis peu axées en 1^{ère} intention sur l'utilisation de techniques plus sensibles, rapides, reproductibles, utilisant comme cibles des Ag HLA purifiés fixés sur un support artificiel. Ces méthodes détectent les Ac anti-HLA dont ceux à titre faible ou non cytotoxiques ou encore ne fixant pas le complément, ce qui n'était pas le cas de la LCT. Une fois la présence d'Ac anti-HLA dépistée, l'identification précise des spécificités de ces Ac est désormais possible grâce aux techniques dites de « haute définition » (HD), qui proposent un seul Ag HLA (et non plusieurs) par support. Ces techniques HD permettent de déterminer avec précision une liste de spécificités interdites pour les réactivités élevées et une liste d'Ag HLA dits permis pour les réactivités nulles, en sachant qu'un certain nombre d'Ag HLA ne sont déclarés ni permis ni interdits si la réactivité est intermédiaire. Mais il s'agit d'une technique actuellement insuffisamment standardisée avec des différences d'interprétation d'un laboratoire à l'autre. Ces méthodes sont certes très sensibles mais il existe un certain nombre de faux positifs, entraînant à tort le refus de certains greffons et une réduction d'accès à la greffe.

L'épreuve de compatibilité croisée ou cross match (XM) reste le test ultime pour s'assurer de l'absence d'Ac anti-HLA spécifiques du donneur. Le XM consiste à rechercher dans les différents sérums du receveur la présence d'Ac dirigés contre les Ag HLA du greffon que l'on se propose de transplanter. Le test est effectué de façon séparée avec les lymphocytes (Ly) de la rate et des

ganglions du donneur, cellules qui expriment fortement les molécules HLA. La condition requise, mais non obligatoire, pour la transplantation est celle d'un XM négatif. Un résultat de XM peut être rendu négatif alors que des Ac anti-HLA spécifiques du greffon ont été identifiés à des seuils dits intermédiaires en HD dans certains sérums du receveur. Si l'impact sur la survie du greffon est modéré, le risque de rejet est lui important et proportionnel à la réactivité pour cet Ac et nécessite une surveillance accrue.

La rapidité, la reproductibilité, la sensibilité des tests sensibles et surtout l'impact pronostique démontré des Ac ainsi identifiés ont permis de mieux déterminer les profils immunologiques des patients et d'évoluer vers de nouvelles stratégies de greffe mais il est nécessaire de valider leur interprétation et les seuils de positivité avec les résultats obtenus en clinique et grâce à l'arrivée prochaine de tests plus performants.

THE ALLOCATION OF ORGANS (KIDNEYS) IN EUROTRANSPLANT

Pr I. DOXIADIS

Eurotransplant Reference Laboratory, LUMC Leiden, The Netherlands

Patients awaiting a kidney transplant enter the Eurotransplant allocation system (ET-KAS) only if several mandatory items are fulfilled. Among those are the factors of the HLA system (typing) and screening for specific antibodies. Here, the participating centers are asked to report allocation relevant antibodies (complement activating). These antibodies interfere with early graft outcome. Antibodies defined in solid phase assays only are regarded as risk factors. If an organ donor is available several factors are used for the allocation of the organ leading to points. Besides HLA matching with a maximum of 400 points, country balance, mismatch probability, and distance to transplantation center are taken into account. Aim of the allocation program introduced already in 1996 is to offer to patients a suitable crossmatch negative graft in a reasonable time. Many patients have been transplanted since the introduction of the ET-KAS. After almost 15 years it is time to rethink some of the aspects. Reason is that there is that besides an accumulation of blood group O patients a striking difference between the participating countries. It will be not possible to change the legislative of the different participating countries (N=7) but it might be possible to elaborate in a system to help patients in need and reducing the overall waiting time by significantly increasing the graft survival.

Les patients en attente d'une greffe de rein entrent dans le système d'allocation d'Eurotransplant (ET-KAS) que si plusieurs éléments obligatoires sont remplis. Parmi ceux-ci, sont pris en compte les facteurs du système HLA (typage HLA) et le dépistage des anticorps spécifiques. Ici, les centres participants sont priés de signaler uniquement les anticorps dépendant du système du complément. Ces anticorps sont ceux qui interfèrent avec les résultats précoces de la greffe. En effet, ces anticorps détectés lors de la phase solide, sont considérés comme des facteurs de risque d'échec. Si un donneur d'organes est disponible plusieurs facteurs sont utilisés pour l'attribution de l'organe selon un total de points. Outre le profil HLA correspondant à un maximum de 400 points, l'équilibre entre pays, la probabilité du mismatch, et la distance au centre de transplantation sont aussi pris en compte. L'objectif du programme de répartition créé en 1996 est d'offrir aux patients une greffe à crossmatch négatif dans un délai raisonnable. Beaucoup de patients ont été transplantés depuis l'introduction de l'ET-KAS. Après presque 15 ans, il est temps de repenser certains aspects. La raison est qu'il existe une accumulation des patients de groupe sanguin O différente selon les pays participants. Il ne sera pas possible de modifier le cadre législatif des différents pays participants (N = 7), mais il pourrait être possible d'élaborer un système pour aider les patients en attente et de réduire la durée globale d'attente tout en augmentant significativement la survie du greffon.

Mardi 24 mai 2011

**SESSION 22 : DOPG Don d'Organes et
Paroles de Greffés 2**

Le rôle d'une association au service de la qualité de vie des patients greffés

O. COUSTERE

Trans-forme, Paris

La qualité de vie du patient greffé

Du survivre au vivre et au vivre bien
La qualité de vie : Un concept interdisciplinaire
L'observance comme préalable
L'activité physique comme clé de voûte
Du patient au patient acteur

Le rôle de l'association Trans-Forme

Education des professionnels de santé : symposiums médicaux
Education des patients, éveil des consciences, : publications & posters à l'hôpital

Accompagnement des patients, de l'hôpital au stade : prescription de l'activité physique, réadaptation à l'effort, partenariat association multisports (éducation des éducateurs), jeux nationaux et mondiaux

Référentiel métier des coordinations hospitalières

Dr D. NOURY

Agence de la biomédecine

La réalisation d'un référentiel compétence, pour les coordinations hospitalières paramédicales de prélèvement répond au projet européen de la directive organe qui positionne la formation comme un enjeu majeur pour l'amélioration de la transplantation au sein de l'Union Européenne.

Au plan national, il n'existe pas à ce jour de parcours validant ou diplômant pour se former à la fonction de coordinateur de prélèvements d'organes et de tissus, bien qu'il existe un parcours de formation articulé autour de la formation TPM (Transplant Procurement Management) **comprenant en amont une formation initiale** avec comme modules d'enseignement :

- SIPG (séminaire d'information du prélèvement et de la greffe)
- Droit du prélèvement
- Entretien avec les proches
- Aspect technique du prélèvement sur mort encéphalique et/ou aspect technique du prélèvement de tissus

Et en aval, une formation continue avec comme modules d'enseignement :

- Deuil, rites et communautés
- Prélèvement de tissus
- Prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque
- Cristal Action
- Qualité coordination hospitalière
- Prélèvement sur donneur vivant.

L'objectif de ce référentiel métier est de :

- Dresser le bilan de toutes les activités et compétences des coordinations hospitalières de prélèvement afin de leur proposer un parcours de formation adapté, modularisé susceptible de déboucher sur une certification reconnue (inscrite au RNCP) ou contribuant à l'obtention d'un diplôme de niveau 1 de l'enseignement supérieur (Master 2) en s'appuyant sur la méthode d'analyse de l'activité pour l'analyse des compétences (ADAC) instituée par le CNAM.

L'analyse d'activité a été réalisée à la suite de 50 entretiens semi directifs :

- 24 entretiens d'IDE de coordination de prélèvements de CHU et de CHG, temps plein, temps partiel, astreintes d'ancienneté inférieure à 1 an et supérieure à 3 ans
- 26 entretiens de personnels liés directement ou indirectement à cette activité (médecins coordonnateurs, médecins du donneur, binômes médecin/CIAR de l'Agence de la biomédecine, chirurgiens préleveurs et transplantateurs...)

Ceux-ci ont été réalisés sur tout le territoire national.

La synthèse de l'ensemble de ces entretiens a permis de dégager :

- une mission :
 - o contribuer à la mise à disposition de greffons pour tous les patients en attente de greffe, en collaboration étroite avec le SRA de l'Agence de la biomédecine
- quatre valeurs :
 - o traçabilité
 - o éthique
 - o confidentialité
 - o sécurité
- trois cœurs de métier :
 - o coordonner le prélèvement
 - o animer le projet territorial de prélèvement
 - o mettre l'activité de prélèvement sous assurance qualité.

Chaque cœur de métier est décliné en un certain nombre d'activités et pour chacune d'entre elles ont été définies les connaissances et savoirs procéduraux à acquérir pour les futures coordinations hospitalières.

A partir de ce référentiel, un plan de formation élaboré par l'Agence devrait aboutir en y insérant les modules de formation existants, un e-learning et un tutorat à une formation de niveau master.

Mardi 24 mai 2011

SESSION 24 : Dialyse et greffe rénale

Arrêts ou refus de dialyse : la situation en France

M. LASSALLE¹, B. STENGEL²

¹ Agence de la biomédecine

² Inserm, Villejuif

Au nom du groupe de travail « Arrêt de dialyse »

Introduction

Les décès après arrêt de dialyse sont fréquents, mais on en connaît mal les motifs. Notamment, la fréquence relative des arrêts de dialyse consécutifs au refus du patient ou à des complications médicales, et leurs déterminants spécifiques n'ont jamais été explorés à l'échelle de l'ensemble de la population française en dialyse.

Patients et méthodes

Les données sont issues du registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie). La population étudiée concerne les patients décédés entre 2005 et 2009 dans une région participant au registre de manière exhaustive. Lorsque pour une région et une année données, il y avait plus de 5% de données manquantes sur la variable 'arrêt de dialyse', les décès ont été exclus de l'analyse pour cette région et cette année là. Au final, 16 043 décès (soit 68% du total des décès sur la période) ont été pris en compte pour cette étude. L'état des patients au dernier suivi avant le décès a été comparé, d'une part entre ceux décédés après un arrêt de dialyse ou non, et d'autre part, en fonction des causes d'arrêt (refus du patient ou autre raison, principalement médicale).

Résultats

Parmi les 16 043 décès étudiés, 2 027 (13%) sont survenus après arrêt de dialyse, dont 490 (3%) liés au refus du patient et 1 482 (9%) à une complication médicale ou à une autre cause, sans plus de précision ; pour 55 (3%) patients, aucun motif n'était spécifié. Les patients décédés après arrêt pour refus ou complications étaient plus âgés que ceux décédés sans arrêt de dialyse, respectivement, 75,7 et 74 ans vs 70,2 ans en moyenne. La proportion de femmes était plus élevée parmi les décès après arrêt consécutif à un refus (42%) ou à des complications (44%) que parmi les autres décès (37%) ($p < 0.001$). Les décès après arrêt de dialyse sont survenus plus tôt, à 27 vs 34 mois (médiane) après le démarrage du traitement, dont 20% dans les 6 premiers mois contre 15% pour les autres décès ($p < 0.001$). Après l'arrêt de la dialyse, le décès est survenu dans les 10 jours suivant dans 70% des cas, mais plus de 2 mois après, chez 2%. Les patients ayant refusé la dialyse sont décédés en moyenne 13 jours après l'arrêt, vs 9 jours chez ceux ayant arrêté la dialyse pour une autre cause. Comparés aux patients décédés sans arrêt, ceux décédés après arrêt pour complications avaient plus souvent eu au dernier suivi un IMC $< 18,5$ kg/m² (12% vs 8%), un AVC/AIT (19% vs 15%), un cancer (24% vs 17%), un trouble sévère du comportement (12% vs 6%) et étaient plus souvent dépendants (33% vs 27%). Ceux qui avaient refusé la dialyse avaient aussi plus souvent un IMC bas (11%), un cancer (19%), un trouble sévère du comportement (10%) et étaient encore plus souvent dépendants (40%). Chez ces derniers, le décès est survenu dans 32% des cas au domicile, contre 12% chez ceux arrêtés pour complications et 21% chez ceux toujours en dialyse.

Discussion

Cette étude permet d'évaluer à l'échelon national la proportion de décès survenus après arrêt de la dialyse (13%). Si l'arrêt pour raison médicale est de loin le motif le plus fréquent, un quart des arrêts fait suite à un refus du patient de poursuivre la dialyse.

Une des limites de l'étude concerne la déclaration des arrêts de dialyse. En effet, les patients décédant très rapidement après l'arrêt de dialyse, il est possible que celui-ci soit sous déclaré, cette notion étant difficile à retrouver dans le dossier du patient.

Les patients qui ont arrêté la dialyse ont un profil particulier par rapport aux patients décédés en dialyse : proportion de femmes plus importante, patients nettement plus âgés, avec plus de comorbidités et de troubles du comportement et dépendants. A noter que la dépendance est particulièrement élevée parmi ceux qui ont refusé la dialyse.

Conclusion

Les décès après arrêt de dialyse sont fréquents, le plus souvent motivés par des complications médicales. Les décès après refus de la dialyse restent rares et sont particulièrement le fait de personnes très âgées et dépendantes.

Caractéristiques des patients en IRCT avec insuffisance cardiaque en dialyse

F. SENS^{1,2}, C. COLIN^{2,3}, M. LABEEUW^{1,3}, AM. SCHOTT-PETHELAZ^{2,3}, Dr E. VILLAR¹ au nom du registre REIN

1: Service de Néphrologie – Transplantation Rénale, HCL, CHLS, Pierre-Bénite, France

2: Pole IMER des HCL, Lyon, France

3: Université Lyon 1, Villeurbanne, France

4: UMR 5558, CNRS, Université Lyon 1, Equipe Biostatistiques Santé, Villeurbanne, France

Peritoneal dialysis (PD) has been proposed as a therapeutic option for patients with end-stage renal disease (ESRD) and associated congestive heart failure (CHF). Our aim was to compare mortality risks in these patients by dialysis modality. We included all patients who started planned chronic dialysis with associated CHF and prospectively registered in the French REIN Registry from 2002 to 2008. Survivals were compared between PD and hemodialysis (HD) patients by using Kaplan Meier model, Cox regression, and propensity score analysis. They were 4401 patients followed from first dialysis session. Stratified on dialysis modality at day 90 or last dialysis modality if death occurred before day 90, they were 933 (21.2%) on PD and 3 468 (78.8%) on HD. Median survival time was 20.4 [18.2 - 22.6] months in PD group and 36.7 [34.3 – 39.1] in HD group (hazard ratio: 1.55 [1.40 – 1.72], $p < 0.0001$). After adjustment for confounders, adjusted hazard ratio for death in PD versus HD patients was 1.47 [1.31 – 1.64], $p < 0.0001$. Sub-group analyses showed that results were not changed regarding NYHA stage, age strata, or estimated glomerular filtration rate strata at first RRT. Propensity score use did not change results (adjusted hazard ratio: 1.55, $p < 0.0001$). In summary, mortality risk was higher in PD than in HD group among incident ESRD patients with CHF. This result should help to guide clinical decisions but highlighted the need for randomized clinical trials.

Résultats des enquêtes qualité de vie des dialysés et des greffés

L. GERMAIN, E. SPEYER, S. BOINI, S. GENTILE, C. JACQUELINET, J. Bloch, S. BRIANÇON et le groupe de travail qualité de vie REIN

CHU hôpital Marin, Nancy

Face à l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, l'Organisation Mondiale de la Santé a fait de l'amélioration de la qualité de vie (QV) des personnes atteintes de maladies chroniques une priorité. En France, la loi de santé publique du 9 août 2004 a relayé cette priorité qui s'est concrétisée par la mise en place du plan d'amélioration de la QV des maladies chroniques 2007-2011. Le Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN), système national de surveillance, assure depuis 2001 le suivi épidémiologique de l'IRCT et de sa prise en charge. En complément des indicateurs biomédicaux, la connaissance d'indicateurs de QV est capitale pour mieux comprendre les domaines touchés par la maladie, mieux identifier les déterminants de la QV et proposer des actions appropriées visant à son amélioration. Dans ce contexte, une étude visant à estimer le niveau de QV des patients en IRCT a été réalisée, chez les patients dialysés en 2005 (QV-REIN), et chez les patients greffés en 2007 (QV-GREFFE).

Cette étude transversale a été réalisée sur des échantillons représentatifs de patients en IRCT, 1 240 dialysés et 1 463 greffés, traités depuis au moins un an, au sein des 8 régions participant au registre REIN en 2003 (Auvergne, Bretagne, Champagne Ardennes, Languedoc Roussillon, Limousin, Lorraine, Provence Alpes Côte d'Azur, Rhône-Alpes). Le SF36, utilisé pour mesurer la QV, permet de calculer 8 scores sur une échelle de 0 à 100 et 2 scores résumés (physique : PCS & mental : MCS). Des questionnaires spécifiques, KDQOL pour les dialysés et ReTransQoL pour les greffés, exploraient des facettes particulières de chaque traitement. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ont été extraites du registre REIN pour les dialysés et de la base CRISTAL ainsi que d'un auto questionnaire pour les transplantés.

Huit cent trente deux (67,1%) dialysés et 1061 (72%) greffés ont répondu. Les scores de QV étaient plus élevés chez les greffés que chez les dialysés sur toutes les dimensions du SF36. Les différences de scores entre greffés et dialysés variaient de 10 points (santé mentale) jusqu'à 30,6 points (limitations dues à l'état physique). Par rapport à la valeur attendue en population générale de même sexe et même âge, PCS et MCS étaient inférieurs de 14,5 et 6,5 points chez les dialysés et de 4,5 et 1,2 points chez les greffés. La proportion de sujets ayant une QV très altérée (inférieur à 2 écarts-type de celle de la population générale) était toujours plus élevée chez les dialysés que chez les greffés. Ces différences persistent après prise en compte des principaux déterminants de la QV.

Il s'agit de la première approche populationnelle en France sur des échantillons d'IRCT dialysés et greffés. Une différence de plus de 5 points dans les scores du SF36 étant considérée comme cliniquement significative, ces études confirment, précisent et quantifient le bénéfice en terme de qualité de vie apporté par la greffe. Ce bénéfice est examiné à la lumière de la sélection des patients pour l'accès à la greffe. La QV des greffés est plus proche de celle de la population générale que de celle des dialysés. Dans le cadre de la mise en place du plan de Santé publique d'amélioration de la qualité de vie des malades chroniques, ces résultats ont permis d'identifier des pistes pour améliorer la QV des IRCT.

La finalité étant la surveillance épidémiologique, la répétition est indispensable. C'est pourquoi il est proposé en 2011 une synchronisation et une généralisation à l'ensemble du territoire français, sur un échantillon représentatif (n=4000) de l'ensemble des sujets traités dans les 20 régions participantes au système REIN en 2009 et répondant aux mêmes critères qu'en 2005-2007 (étude QV-IRT). Les objectifs principaux sont de décrire d'une part les principales caractéristiques médicales, de santé et de prise en charge et d'autre part la QV des patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse et porteurs d'un greffon fonctionnel depuis au moins un an. Décrire la QV et l'évolution de son niveau entre 2005-2007 et 2010 et rechercher les évolutions entre ces 2 dates des principales caractéristiques du patient et sa prise en charge identifiées comme associées au niveau de QV au cours des enquêtes 2005-2007.

Mots clés : Insuffisance rénale chronique terminale, dialyse, transplantation rénale, qualité de vie

Mardi 24 mai 2011

**SESSION 25 : Amélioration de la qualité
et de la sécurité des soins :
de l'intérêt de déclarer les EI en
assistance médicale à la procréation
(AMP)**

AMP et hyperstimulation ovarienne

Dr J. BELAISCH-ALLART

Centre hospitalier des 4 Villes, site de Sèvres, 92318 cedex

L'Hyperstimulation ovarienne (HSO) est un effet recherché des protocoles de stimulation, elle se traduit par la croissance et la maturation de plusieurs follicules qui permettent d'obtenir plusieurs embryons après fécondation, ce qui permet le choix du ou des embryons à transférer. Toute stimulation de l'ovulation qui vise à obtenir plus d'un follicule entraîne par définition une hyperstimulation. La FIV en cycle spontané ne permet d'obtenir que 8 % de naissance par cycle (Pelinck, 2006) les stimulations modérées ne permettent qu'un taux de l'ordre de 15% contre 24 % en stimulation classique (Heijnen, 2004). Une stimulation efficace de l'ovulation est donc le prix à payer pour obtenir des résultats en IUI comme en FIV. Tout le problème est d'éviter l' HSO sévère qui s'accompagne de signes cliniques et biologiques qui peuvent être graves.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication iatrogène de stimulation ovarienne supra physiologique survenant soit au cours de la phase lutéale soit pendant la phase précoce d'une grossesse. Il existe de multiples classifications des HSO. Les pourcentages d'HSO décrits dans la littérature sont extrêmement variables faute de définition admise par tous.

Au quotidien, on peut distinguer 3 types d'HSO : l' HSO quasi physiologique qui accompagne toute stimulation de l'ovulation, l' HSO moyenne avec ascite, douleur abdominale et gros ovaires qui impose le repos et la mise sous anticoagulant et l' HSO sévère avec gêne respiratoire, risque de complications thrombo-emboliques (10 %), qui est formellement à éviter.

La prévention est la meilleure thérapeutique elle doit s'exercer avant, pendant et après l' AMP. Avant, elle consiste à identifier les femmes à risques d'HSO (les femmes jeunes, avec ovaires polykystiques, taux d'AMH élevés, les thrombophilies), pendant à monitorer soigneusement la stimulation de l'ovulation, à adapter les doses de gonadotrophines et à savoir renoncer au transfert des embryons, après à proscrire l'administration d'hCG en phase lutéale. L'ABM avec les professionnels a proposé une nouvelle classification permettant d'homogénéiser les déclarations d'AMP vigilance, de déterminer les facteurs de risques et d'évaluer l'efficacité de la prévention et de la prise en charge.

Une EPP basée sur des revues périodiques des syndromes d'HSO est désormais proposée par l' ABM aux centres d'AMP avec pour but de prévenir au maximum les HSO sévères.

AMP et thromboses veineuses et artérielles

Dr J. CONARD

Service d'Hématologie Biologique, Hôtel-Dieu, Paris

Plusieurs cas de complications thromboemboliques chez des femmes qui ont eu recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) ont été signalés à l'Agence de la biomédecine dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance.

D'incidence mal connue mais probablement rare, ces thromboses sont potentiellement graves. Elles sont fréquemment associées à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (HSOS) et ont souvent une localisation inhabituelle aux vaisseaux de la tête et du cou dont le mécanisme est inconnu. Les infarctus cérébraux, surviennent plutôt au moment de l'HSOS alors que les thromboses veineuses (TV) sont détectées dans la majorité des cas lorsque les femmes sont enceintes. Les facteurs de risque de thrombose artérielle et veineuse sont différents : hypertension artérielle, tabac, diabète, dyslipidémie dans un cas ; anomalies de l'hémostase, traitements par les estrogènes, antécédents personnels de thrombose veineuse, immobilisation prolongée, longs voyages en avion, dans l'autre. Des anomalies de l'hémostase voisines de celles observées au cours de la grossesse sont associées aux HSOS, persistent après la phase aiguë de ce syndrome et peuvent majorer le risque de TV en début de grossesse.

La prévention des HSOS par des techniques appropriées d'AMP ainsi que la détection des femmes à risque d'hyperstimulation sévère constituent des éléments clés de la prévention des thromboses. Les informations manquent concernant la prévention des thromboses artérielles et l'indication éventuelle d'un traitement antiplaquettaire. En revanche, la détection des facteurs de risque veineux (antécédents de thrombose veineuse et/ou thrombophilie biologique par exemple) devrait permettre une meilleure prévention par l'administration d'un traitement anticoagulant dont les modalités restent à déterminer.

L'Agence de la biomédecine a mis en place un groupe d'experts multi-disciplinaire chargé d'élaborer des recommandations professionnelles concernant la prévention et la prise en charge des thromboses survenant spécifiquement au cours ou au décours d'un traitement d'AMP. La démarche, la méthode et l'état d'avancement des travaux préliminaires font l'objet de cette présentation.

Gestion des évènements indésirables en AMP dans l'Union Européenne

Dr A. PARIENTE-KHAYAT, G. LEMARDELEY, Dr H.CREUSVAUX

Agence de la biomédecine

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est une vigilance réglementée mise en place récemment suite à la transposition de Directives européennes publiées en 2004 et en 2006. En France, son pilotage a été confié à l'Agence de la biomédecine par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Ce dispositif de vigilance porte sur les incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux, embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité, et les effets indésirables chez les donneurs de gamètes ou les personnes qui ont recours à l'AMP. Le dispositif repose sur le signalement des incidents et des effets indésirables par les professionnels, le recueil des informations s'y rapportant sous un format standardisé, l'analyse et l'exploitation des informations, la réalisation d'études si besoin et le retour d'information vers les professionnels.

Au niveau européen, l'Agence de la biomédecine est fortement impliquée dans les projets européens en matière d'AMP vigilance notamment le projet Eustite (European Union Standards and Training for the Inspection of Tissue Establishments) et le projet Soho V&S (Substances of human origin, vigilance et surveillance). En particulier, dans le projet Soho V&S, elle est responsable du pilotage du travail dédié à l'AMP vigilance.

De plus, conformément aux textes, l'Agence transmet chaque année à la commission européenne le rapport de synthèse sur les signalements reçus en AMP vigilance.

Les enjeux de cette nouvelle vigilance au niveau européen portent sur la montée en charge des dispositifs dans les états membres, l'élaboration et l'appropriation des outils, le partage et la mutualisation des connaissances en matière d'AMP vigilance. Les travaux en cours menés dans le cadre du projet Soho V&S seront présentés.

Mardi 24 mai 2011

**SESSION 26 : La greffe à partir du
donneur vivant**

Qualité de vie des donneurs vivants de rein

Pr S. BRIANÇON

CHU Hôpital central, Nancy

La transplantation rénale est aujourd'hui le traitement de référence des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. La greffe réalisée à partir de donneur vivant est moins pratiquée en France que dans d'autres pays. Pourtant, de nombreuses enquêtes françaises et internationales établissent qu'elle assure aux personnes greffées l'espérance de vie la plus longue et la qualité de vie la meilleure. Mais les donneurs, eux, que deviennent-ils ? Comment se portent-ils physiquement et mentalement ? Pour la première fois en France, une enquête a été réalisée sur la qualité de vie des personnes ayant donné un rein de leur vivant à l'un de leurs proches. Cette étude a été élaborée et mise en oeuvre par l'Agence de la biomédecine et le service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques (EEC), du CHU de Nancy.

L'**objectif principal** était de **décrire la qualité de vie des donneurs vivants ayant donné un rein**. L'objectif secondaire était de contribuer à la connaissance des principaux facteurs associés à la qualité de vie chez les donneurs vivants de rein, au-delà de la première année de don.

Les personnes concernées résidaient en France au moment du don et ont été prélevées entre le 30 juin 2005 et le 1^{er} mars 2009. Le cahier du donneur rassemblant les différents auto-questionnaires a été envoyé au domicile du donneur entre mars et avril 2010, offrant un recul entre 1 an et 5 ans post-don. Les données recueillies ont été complétées par les données médicales adressées par les centres de greffe à l'Agence de la biomédecine dans le cadre du registre de suivi CRISTAL. Elles renseignent sur les caractéristiques du don et du donneur au moment du don, 3 mois après le don puis annuellement.

Trois donneurs vivants sur quatre (74%), soit 501 personnes ont accepté de le remplir et le retourner. Ils constituent un échantillon national représentatif de l'ensemble des donneurs vivants de cette période. Parmi les caractéristiques pouvant différencier les 176 non-répondants des répondants (âge, sexe, lien donneur-receveur, statut du receveur, ancienneté du don et complications colligées dans le moins bon registre Cristal), les non-répondants sont plus jeunes (-4,5 ans en moyenne) et ont eu un moins bon suivi annuel (69% vs 79%). Le lien le plus fréquent entre donneur et receveur est celui de parents donnant à leurs enfants (36%), suivi de celui entre membres de la même fratrie (33%), puis entre conjoints (26%). Les femmes sont nettement plus nombreuses que les hommes (61 contre 39%). L'âge médian est de 53 ans. Plus des 2/3 (69%) exercent une activité professionnelle. La décision de donner a été prise sans hésitation pour 94% des donneurs et de façon précoce dans l'évolution de la maladie rénale du proche pour 2/3 des donneurs (64%). L'information délivrée est jugée globalement satisfaisante (score d'information moyen 87,7/100 ± 16,5) si ce n'est sur les conséquences douloureuses et la cicatrice.

Les donneurs vivants sont, à distance de leur don, en excellente santé physique globale apprécié selon un score résumé physique SF-36 et ceci d'autant plus qu'ils sont âgés comparativement aux sujets de la population générale de même âge et de même sexe. Ce phénomène traduit la sélection drastique des donneurs potentiels sur leur état de santé physique. Le facteur principal influençant le niveau de santé physique à distance du don est la technique chirurgicale utilisée : les 261 sujets ayant bénéficié de la coelioscopie ont moins souvent présenté des douleurs dans les suites opératoires [OR 0,5 ; 0,3-0,8 ; p 0,0021] et ont plus souvent récupéré à distance de façon complète sans aucune douleur résiduelle [OR 1,7 ; 1,2-2,5 ; p 0,0039].

La dimension mentale de la qualité de vie appréciée par le score résumé mental SF-36 est identique à celle de la population générale de même âge et de même sexe bien qu'un peu inférieure. Le niveau du score mental est influencé par des caractéristiques liées à la façon dont a été vécu le don, en particulier : la compréhension de leur geste par leur entourage (score de compréhension moyen 74,2/100 ± 15,8), la perception d'un sentiment de redevabilité de la part du receveur à leur égard (46,5% des receveurs se sentent redevables) et le fait d'avoir vécu une compétition pour être retenu comme le donneur. En effet, dans 53% (n= 266) des cas, un autre donneur potentiel était possible et le don a été vécu comme une compétition pour 21 de ces donneurs.

Le suivi post-don est assuré par un professionnel de santé chez 84% des donneurs. Les principales plaintes exprimées concernent essentiellement la qualité du suivi médical pour 70 (14%) donneurs qui se sont exprimés ouvertement sur le sujet et des séquelles douloureuses et cicatricielles liées à l'intervention (26% gardent des douleurs physiques résiduelles, *la note moyenne qualifiant la cicatrice est de 7,5/10*). En dépit des complications chirurgicales, des insatisfactions de leur suivi médical, des répercussions financières (12% se sont exprimés sur ce sujet) ou sur leur vie professionnelle (13% de changements liés ou non au don), des relations parfois complexes avec le receveur ou leur entourage (33% déclarent un changement de relation avec le receveur dont 10% de façon négative), ils conseilleraient le don dans 94,5% des cas et parmi les 501 donneurs interrogés, 98% seraient prêts à le refaire..

Cette étude permet d'émettre des recommandations à confirmer par l'étude longitudinale 2009-2012, notamment l'avantage évident pour le donneur que représente un prélèvement réalisé sous coelioscopie en terme de douleurs moins fréquentes et de meilleure récupération physique et mentale, l'information sur les conséquences potentielles du don à améliorer surtout en termes de douleurs physiques, les phénomènes de compétition entre donneurs et receveurs potentiels à mieux appréhender, l'importance d'associer l'entourage à la prise de décision ou au moins à la discussion et enfin une meilleure prise en compte du geste par les tutelles et la société.

Techniques chirurgicales de prélèvement chez le donneur vivant de rein : passé, présent et avenir

Pr J. HUBERT

CHU Nancy, -Brabois

Depuis les premiers prélèvements de rein en vue de don, la chirurgie ouverte par lombotomie est restée la technique de référence chez le donneur vivant.

La voie laparoscopique, nettement moins invasive, demeure encore une technique difficile, nécessitant un long apprentissage, même avec une assistance manuelle intra-corporelle ; un certain nombre d'équipes l'ont développée, en particulier en France, pays des pionniers en laparoscopie.

L'assistance robotique appliquée à la laparoscopie apporte une vision tridimensionnelle et améliore la dextérité chirurgicale, ce qui permet de plus en plus de réaliser des interventions chirurgicales difficiles. Elle a été utilisée pour la première fois par notre équipe pour la réalisation de prélèvements de rein chez le donneur vivant, et commence à connaître une diffusion, encore limitée par le nombre insuffisant de robots.

Le robot Da Vinci® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) est actuellement le seul disponible ; Il apporte au chirurgien une vision tridimensionnelle, des degrés de liberté supplémentaires des instruments, une ergonomie améliorée expliquant la diffusion exponentielle des implantations de robot (1400 dans le monde, 45 en France).

A ce jour, 120 prélèvements de ce type ont été réalisés par l'équipe de Nancy, sans complication chez les donneurs, et d'excellents résultats chez les receveurs.

Une étude prospective sur deux ans comparant les trois techniques a débuté dans 24 centres en 2010, coordonnée par Nancy, permettra d'apporter des résultats objectifs.

The Norwegian Living Donor Experience

Dr P. PFEFFER

Dep. of Transplantation Surgery, Oslo University Hosp., Rikshospitalet, Norway.

The Norwegian national renal transplant program was officially started in 1967.

As dialysis and deceased donor (DD) transplantation had significantly worse outcomes than transplantation with an organ from a living donor (LD) and the access of organs were very limited, some crucial decisions were made from the start, that after more than 40 years still constitute our national strategy for end stage renal disease:

- Transplantation is superior to dialysis.
- Transplantation should be offered to all patients who may benefit.
- Family members should be given the opportunity to donate a kidney to bridge the gap between need and supply of organs.
- Predialytic transplantation is preferable.

After more than 6700 renal transplantations, of which over 2500 with a kidney from a living donor, 72% of the Norwegian uremic population has a functioning transplant at any given time. The waiting list for DD grafts is pretty much in balance, with an average waiting time of approximately half a year. In 2009, the total transplantation rate per million population was 60.8, including all sources of kidneys. This is only made possible by a high rate of LD, averaging 37% through the years. Recipient and potential LD are worked up at the 20 local nephrology centres in Norway and then referred to the single national transplant centre for final approval and Tx. There has not been any operative mortality among the LD, the complication rate has been low, average life expectancy higher than in the general population and the donors satisfaction of having contributed to another persons improved and extended life has been high.

In 1998 laparoscopic LD nephrectomy was introduced. In a comparative study with open nephrectomy through flank incision, the purely laparoscopic technique gave more complications. This might partially have been caused by the introduction of a new technique. In 2005 we introduced the hand assisted laparoscopic technique in our program and from 2006 all scopic donor nephrectomies have been performed this way with a Pfannenstiel incision for perioperative hand assistance and extraction of the kidney. 340 such interventions have been performed without any major complications. No open nephrectomy has been performed since 2009 even in donors with BMI>30, right sided nephrectomy, multiple arteries or ureters or with unusual renal vein configuration. The operative trauma to the patients is less and with faster postoperative recovery. As this technique does not interfere with the intercostal nerves, no such nerve injury has occurred, which was an infrequent but dreaded complication with the open technique. Overall, the present improved technique is safe, leads to less trauma and improved cosmetic results, which hopefully will result in a further increase in living donation.

Accès aux assurances/emprunts pour les greffés : quelles solutions ?

R. MERLE

Trans-forme, Paris

Il y a bientôt 20 ans que la prise en charge des patients présentant un risque aggravé de santé et se trouvant en capacité d'accéder à l'emprunt, est encadrée par des dispositifs conventionnels. Le 3 septembre 1991, une première convention entre les pouvoirs publics et les professionnels de l'assurance, apporte des aménagements tangibles aux personnes séropositives, sur l'assurance décès des prêts immobiliers. Début 1999, une réflexion des pouvoirs publics est menée pour étendre la convention aux autres personnes présentant un risque de santé aggravé. Sous la Direction de Monsieur Jean Michel Belorgey, un comité est constitué, associant les représentants des établissements de crédit, les organisations de consommateurs, les associations d'aides aux malades. Le 19 septembre 2001 La Convention Belorgey est signée. Elle vise à améliorer l'accès des personnes représentant un risque aggravé à l'assurance. Le 31 janvier 2007 la Convention AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) lui succède. La dernière version a été signée le 1er février 2011.

Ainsi, entre 2001 et 2007 nous sommes passés d'une convention de fait à une convention faisant force de loi – (LOI no 2007-131 du 31 janvier 2007 relative à l'accès au crédit des personnes présentant un risque aggravé de santé)

Tous ces dispositifs ont permis des avancées notoires sur la couverture sociale et la qualité de vie des personnes en capacité de se porter candidat à l'emprunt. La médecine et les traitements évoluent, la qualité et l'espérance de vie des patients s'améliorent. Il revient aux pouvoirs publics, aux acteurs des établissements de crédit et de l'assurance de s'adapter à ces changements et de poursuivre dans cette voie.

Concernant les donneurs vivants, il reste encore de nombreux points en suspens : l'absence de surprime d'assurance pour les candidats à l'emprunt n'est pas généralisée, la prise en charge administrative, notamment pour les donneurs non salariés n'est pas optimum, les délais de remboursements sont encore trop longs, les frais indirects sont à la discrétion des établissements, en cas de complication, les droit d'indemnisation sont soumis à un seuil d'incapacité. Une des solutions serait la création d'un fond spécifique. Rappelons que décider de donner un organe, engage le donneur dans un parcours complexe qui dure plusieurs mois.

Continuons à travailler tous ensemble, poursuivons nos efforts pour améliorer la qualité de vie des donneurs et des receveurs d'organes.

Mardi 24 mai 2011

**SESSION 27 : Prise en charge
psychologique autour de l'allogreffe de
cellules souches hématopoïétiques
(CSH)**

Prise en charge psychologique autour de la greffe de CSH : expérience d'un centre

Y. ARNAULT, Dr P. BEN OUSSAN

Institut Paoli Calmettes, Marseille

Convenons-en, à l'instar de Jean-Luc Nancy, qu'on sort égaré de l'aventure de la greffe, en ce qu'elle touche directement au corps du sujet malade, mais aussi qu'elle le place, sans échappatoire possible, face à une question de vie et de mort. Et si le corps y est certes mis à l'épreuve, le psychisme du sujet greffé tout autant, par cet ébranlement qui le saisit en son identité même. Identité vacillante d'être sommée d'accueillir le plus étranger en son corps propre. Vertige de la pensée, expérience de vie aux frontières de soi, la greffe plonge bien souvent le sujet dans « l'Intranquillité » de son être, lui commandant de faire face, dans la solitude, à l'intrusion de « l'étranger » en son propre corps.

Les unités de greffe allogénique apparaissent en effet comme des lieux exceptionnels, destinés à un évènement exceptionnel : la modification délibérée du patrimoine immunitaire d'un être humain comme réponse thérapeutique à la survenue d'une maladie. De tels traitements sont évidemment rares, lourds et longs à concevoir et à mettre en place. L'objectif étant de garantir les meilleures conditions possibles au bon déroulement de la greffe, les futurs greffés doivent répondre à une série de conditions très spécifiques concernant leur « carrière pathologique » (type de pathologie, statut de la maladie au moment du projet de greffe, possibilité d'autres alternatives thérapeutiques ou pas, compatibilité HLA...).

C'est donc bien une forme de médecine incroyablement singulière, très spécialisée et technique, recourant de fait à des traitements « taillés sur mesure » qui se pratique dans les unités de greffe allogénique. En ces lieux particuliers, investis et modélisés selon des lois et des règles propres, les sujets greffés se retrouvent soumis à une vie, un environnement, une temporalité éminemment structurés et rythmés par les exigences de cette thérapeutique.

Dès lors, quel sens les malades et leurs proches, vont-ils donner à cette traversée que constitue tout ce parcours de greffe ? Quel en sera le vécu, des consultations pré-greffe à sa réalisation ? Par quels questionnements et incertitudes seront-ils habités ? Quelles seront les réponses de l'organisme, la réaction du greffon contre l'hôte ? Comment supporteront-ils l'isolement ?

Comment en définitive les patients greffés, arrivent-ils dans ces situations parfois extrêmes, porteuses de vraie violence traumatique à se tenir debout, à tenir tout simplement ?

Ces questions constitueront la trame de notre intervention, qui rendra compte du réel de nos pratiques à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille, dans le cadre de l'U2T. Cette unité qui est une des plus importantes d'Europe en termes d'activité, n'accueille que des patients adultes.

Ce travail d'équipe, au service des patients et de leur entourage, est le reflet d'une véritable collaboration entre le Département de Psychologie Clinique et les équipes médicales et paramédicales de greffe tant sur le plan de la clinique (en interne et externe) que sur celui de la réalisation de formations, de colloques, de publications

De cette dynamique, qui s'est tricotée et pérennisée au fil des années, patient et famille viendront aussi témoigner.