

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE
DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel
et Raymond ARDAILLOU, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique ADOLPHE
Adjointe à la Rédaction : Odette de MONTS



ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06
<http://www.academie-medecine.fr>

La Bibliothèque nationale de France, en partenariat avec l'Académie nationale de médecine, éditeur, souhaite procéder à la numérisation du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* de l'année 1933 à l'année 2000.

Les fascicules numérisés en mode image et en mode texte par la BnF seront rendus accessibles sur Internet, de façon libre et gratuite, par le biais des sites dont la BnF assure la responsabilité : Gallica et Gallica 2.

Il est en conséquence demandé aux auteurs ayant collaboré à ce titre, ou à leurs ayants droit, de bien vouloir remplir le formulaire d'autorisation ci-joint et le retourner à l' :

Académie nationale de médecine
Publications — Bulletin
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06

À l'issue d'un délai de six mois, prenant effet à compter de la date de publication du présent encart dans le *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, et sauf avis contraire des auteurs ou de leurs ayants-droit, la Bibliothèque nationale de France procédera à la mise en ligne des volumes numérisés.

Il est cependant précisé qu'après cette mise en ligne, la Bibliothèque nationale de France s'engage à retirer tout article ou illustration en cas de réclamation de son auteur ou des ayants-droit de ce dernier.

☞ _____

Je, soussigné....., auteur ou ayant droit de , autorise gracieusement et à titre non exclusif la Bibliothèque nationale de France à procéder à la numérisation en mode image et en mode texte et à diffuser à titre gratuit sur les sites dont elle assume la responsabilité : Gallica et Gallica 2 :

- L'ensemble de mes contributions au *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* ;
- L'ensemble de mes contributions au *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, à l'exception de celles mentionnées dans la liste jointe.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de la propriété intellectuelle et est limitée strictement aux usages définis ci-dessus.

Date

Lieu

Signature :

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel
et Raymond ARDAILLOU, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique ADOLPHE
Adjointe à la Rédaction : Odette de MONTS

Les sommaires du « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » sont reproduits dans les « Current Contents » de l'Institute for Scientific Information (Philadelphie). Les articles sont indexés dans le « Bioresearch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du C.N.R.S. (Paris).

sommaire

Séance thématique : Cellules souches et thérapie cardiovasculaire

533 Introduction : le cordon ombilical est un trésor

Jacques Caen

535 Cellules souches : état des lieux en thérapie cellulaire

Stem cell therapy : an update

Laure Coulombel

537 Les progéniteurs endothéliaux circulants du sang de cordon : perspectives thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires

Cord blood circulating endothelial progenitors : perspectives for clinical use in cardio vascular diseases

Georges Uzan, Valérie Vanneaux, Catherine Delmau, Fida Ayoubi, Eliane Gluckman, Jérôme Larghero

545 Le cordon ombilical, source de cellules souches totipotentes

Umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSc : biology, banking and clinical applications)

Zang Chao Han

549 Cellules souches et thérapies cardiovasculaires : les résultats en pathologie vasculaire

Stem cells and cardiovascular therapy : results in peripheral artery disease

Joseph Emmerich

559 Thérapie cellulaire : les résultats en cardiologie

Cell therapy : results in cardiology

Philippe Menasché

571 Conclusion

Jean-Noël Fiessinger

Séance dédiée à la gestation pour autrui (GPA)

573 Evolution des techniques de l'assistance médicale à la procréation (AMP)

Evolution of assisted reproductive technologies

Pierre Jouannet

583 La gestation pour autrui : Rapport 09-05

Gestational surrogacy

Roger Henrion, Claudine Bergoignan-Esper

619 Une démarche évaluative en assistance médicale à la procréation est-elle possible ? L'expérience des CECOS (Centres d'étude et de conservation du sperme et des œufs humains)

Is an evaluative approach to medically assisted reproduction feasible ? The experience of CECOS (Centers for the study and storage of human sperm and eggs)

Georges David

629 Discussion

Jean-François Mattei, Claude Sureau, Marie-Thérèse Hermange, Yves Chauvais, Charles-Joël Menkès, Pierre Canlorbe, Jean-Roger Le Gall, Bernard Salle, Gilles Crépin, Jacques Battin, Pierre Delaveau, Maurice-Antoine Bruhat, Jean Dubousset, Jean-Marie Mantz, Denys Pellerin

Communications

- 649 Accès aux médicaments en France**
Access to medicines in France
Gilles Bouvenot, Julien Bouvenot
- 663 La « squalénisation » : un exemple de conception de nanomédicaments anti-cancéreux et antiviraux**
“ Squalenoylation ” : a new approach to the design of anticancer and antiviral nanomedicines
Patrick Couvreur
- 675 Intérêt et limites de l'examen histopathologique des biopsies de villosités choriales**
Advantages and limitations of chorionic villous sampling
Dominique Carles, Fanny Pelluard, Raphaëlle Mangione, Alain Liquier, Jacques Horovitz, Robert Saura
- 691 Le traitement initial du cancer du rein. Hier, aujourd'hui, demain**
Primary treatment of renal cell carcinoma. Yesterday, today, to-morrow
Bertrand Dufour
- 709 Acquisitions des performances dans un cas d'ectrodactylie**
A case of ectrodactyly : a private pilot with a single finger on each hand
Alain Milhaud, Charles Piussan†, Adalbert Kapandji, Michèle Mathieu, Pierre-Louis Doutrelot
- 713 Objectifs et fonctionnement d'un centre de référence et de prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte**
Objectives and organization of a reference center for adults
Bertrand Godeau
- 723 Anticorps monoclonaux antiplaquettaires et leurs applications cliniques**
Monoclonal antibodies against platelets and its clinical application
Changgen Ruan

Rapports

- 729 09-06 Modifications à apporter à la législation sur les centres de ressources biologiques**
Proposed modifications to French legislation governing biological resource centers
Jean-Jacques Hauw, Raymond Ardaillou
- 739 09-07 Adapter et consolider les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique dans les études médicales**
Adapting and consolidating teachin in pharmacology and therapeutics for medical students
Patrice Queneau, Jean-Paul Tillement

751 09-08 Le recours aux donneurs vivants en transplantation d'organes

Recourse to living organ donors

Yves Chapuis

765 09-09 Sur la demande de classement de la commune de Nyons (Drôme) en station climatique

Claude Molina

769 09-10 Sur la demande de classement de la commune de Saint-Dié-des-Vosges (Vosges) en station climatique

Patrice Queneau, Christian-François Roques

Informations

777 Sur la demande de classement de la commune de Rochefort-sur-Mer (Charente-Maritime) en station hydrominérale

Patrice Queneau, Pascale Jeambrun

Communiqués

781 Recommandations de l'Académie nationale de médecine vis-à-vis du projet de loi HPST

René Mornex

785 Les risques des antennes de téléphonie mobile

789 Dépistage précoce du cancer colorectal : rappel des recommandations de l'Académie nationale de médecine en 2004 et 2007

Claude Dreux et Daniel Couturier

793 À propos de l'échinococcose alvéolaire

Yves Chapuis

795 Actes

Recommandations aux auteurs

807 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

809 Tarifs et modalités

Séance thématique

Cellules souches et thérapie cardiovasculaire

Le cordon ombilical est un trésor

Organisateurs : Jacques Caen et Jean-Noël Fiessinger (de l'Académie nationale de médecine)

Jacques CAEN *

INTRODUCTION

En 1973 nous avons commencé, après nos collègues américains, la culture des cellules endothéliales de veine de cordon ombilical humain, HUVEC. Depuis lors, grâce à ces HUVEC, nous avons pu réaliser un grand nombre d'études vasculaires, dans le diabète avec les Wautier, dans la drépanocytose entre autres.

C'est à Saint Louis en 1988, qu'Eliane Gluckmann a pu greffer favorablement un malade de Fanconi avec du sang de cordon ombilical. Georges Uzan avec Eliane et leurs groupes sauront nous exprimer dans un instant les potentialités vasculaires de ce sang.

Ensuite Zhong Chao Han a introduit la gelée de Wharton, méprisée jusqu'en 2004-2005 et ses cellules mesenchymateuses souches, aptes à concevoir de très nombreux paris d'avenir au cours d'essais contrôlés.

Un groupe de travail consacré au cordon ombilical devrait se réunir sans tarder à l'Académie nationale de médecine, avec l'acceptation du conseil d'administration.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Cellules souches : état des lieux en thérapie cellulaire

MOTS-CLÉS : CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES. CELLULE SOUCHE PLURIPOTENTE. CELLULES SOUCHES MULTIPOTENTES.

Stem cell therapy : an update

KEY-WORDS (Index medicus) : EMBRYONIC STEM CELLS. PLURIPOTENT STEM CELLS. MULTIPOTENTE STEM CELLS.

Laure COULOMBEL *

RÉSUMÉ

La médecine des années qui viennent sera confrontée à un défi majeur : quelles stratégies proposer aux patients pour pallier les conséquences du dysfonctionnement des tissus dont la fonction se dégrade avec le vieillissement ou la maladie. Deux options : l'option médicale, et l'option « remplacement des cellules défaillantes ». Beaucoup a été dit et écrit sur les cellules souches qui suscitent depuis plusieurs années à la fois espoirs et questionnements, et souvent controverses ; espoir parce qu'elles ouvrent un champ radicalement nouveau en thérapeutique ; les médicaments classiques pallient les conséquences délétères du dysfonctionnement de l'organisme, alors que la thérapie cellulaire propose de restaurer la fonction tissulaire par la production de nouvelles cellules. Cette approche est donc totalement différente aussi de la transplantation de l'organe entier, qui ne bénéficie qu'à un nombre restreint de patients. Questions, car il n'y a pas une, mais toute une variété de cellules souches, identifiées à tous les âges de la vie, et qu'un seul terme pour désigner des entités aussi différentes est source de confusion et d'ambiguïté. Questions aussi parce que notre impatience accepte mal qu'on la mette en face de la réalité : si l'on veut faire des cellules souches un outil de progrès thérapeutiques majeurs, on ne pourra pas se dispenser d'années de recherche cognitive disséquant les mécanismes moléculaires qui gouvernent le statut multi- ou pluripotent d'une cellule. Questions encore, parce que plus une cellule souche est jeune, plus son potentiel est large, et plus elle a de chances d'être efficace longtemps, alors que l'utilisation des cellules souches embryonnaires (CSEh) est controversée pour des raisons éthiques. Cela fait surgir des interrogations et des controverses, sur la redondance ou l'équivalence de telle ou telle catégorie de cellules ; or il est essentiel pour le chercheur de pouvoir, dans le respect de la réflexion éthique de chacun et d'un encadrement réglementaire adapté, étudier toutes les cellules souches dans leur diversité — outils complémentaires et non concurrents. C'est indispensable si l'on veut espérer proposer à l'avenir au plus grand nombre de patients une solution thérapeutique adaptée, un espoir dont nul ne doute qu'il soit consensuel. Nous présenterons ici très schématiquement les trois types de cellules souches : les cellules souches embryonnaires pluripotentes, les cellules souches fœtales et adultes, et les

* Inserm, Médecine sciences, 2, rue d'Alesia, 75014 Paris.

Tirés à part : Docteur Laure COULOMBEL : e-mail : laure.coulombel@inserm.fr

cellules pluripotentes adultes issues de la reprogrammation de cellules somatiques. Seules les deux premières catégories ont une fonction physiologique dans l'organisme, responsables respectivement de la création de nos tissus et organes pour les premières, et du maintien de la fonctionnalité de ces tissus à l'âge adulte pour les secondes.

SUMMARY

Medicine will be faced with a major challenge in coming years, namely how to treat for tissue dysfunction due to disease and aging. There are two basic options: drug therapy and cell therapy. Stem cells have been the subject of intense speculation and controversy for several years, as they open up radically new therapeutic possibilities. Classical drugs can only smoothen consequences of tissue dysfunction, whereas cell therapy has the potential to restore tissue function by providing fresh cells. Cell therapy is totally different from organ transplantation, which can only benefit a limited number of patients. The use of the generic term " stem cells " to designate a whole variety of cell types that are present throughout life, is a source of confusion and ambiguity. It will take years of cognitive research to unravel the molecular mechanisms that govern a stem cell's multi- or totipotent status before we can fully exploit this therapeutic tool to the full. The younger a stem cell the greater its potential and, probably, the more durable its benefits, but the use of embryonic stem cells raises ethical issues. The redundancy or equivalence of different categories of cells is another source of controversy, yet researchers must be able to study stem cells in all their diversity, as complementary rather than competitive alternatives, in an acceptable ethical and regulatory environment. We briefly describe the three types of stem cells : pluripotent embryonic stem cells, fetal and adult stem cells, and pluripotent reprogrammed adult somatic cells. Only the former two categories have physiological functions: the first gives rise to tissues and organs, while the second maintains tissue function during adulthood.

Les progéniteurs endothéliaux circulants du sang de cordon : perspectives thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires

MOTS-CLÉS : CELLULES ENDOTHÉLIALES. SANG FŒTAL. CELLULES SOUCHES

Cord blood circulating endothelial progenitors : perspectives for clinical use in cardio vascular diseases

KEY-WORDS (Index medicus) : ENDOTHELIAL CELLS. FETAL BLOOD. STEM CELLS

Georges UZAN *, Valérie VANNEAUX ***, Catherine DELMAU *,
Fida AYOUBI *, Éliane GLUCKMAN ***, Jérôme LARGHERO ***

RÉSUMÉ

La découverte de précurseurs circulants des cellules endothéliales (PEC) dans le sang périphérique chez l'homme adulte a ouvert de nombreuses perspectives en biologie vasculaire. De nombreux travaux sont venus confirmer l'existence des PEC, leur origine médullaire et leur aptitude à s'intégrer dans des structures vasculaires dans des sites de néoangiogenèse. Ils suggèrent que les PEC soient naturellement impliqués dans la prévention de l'ischémie en participant directement au processus de vascularisation. Par leur tropisme pour les sites de néoangiogenèse, les PEC constituent un outil thérapeutique potentiel pour le traitement des maladies ischémiques. Associés à d'autres cellules thérapeutiques, ils pourraient améliorer la régénération tissulaire en favorisant la vascularisation du greffon. Cependant l'utilisation des PEC en thérapie cellulaire est limitée par la rareté de ces cellules dans le sang périphérique. Le sang de cordon contient beaucoup plus de PEC, ces cellules sont fonctionnelles, et elles peuvent être amplifiées en culture. Leur utilisation clinique devra passer par des normes de production agréées et par une validation pré-clinique rigoureuse. Une autre utilité des PEC est qu'ils pourraient servir de contrôle de la qualité des unités de sang de cordon congelées, représentant un indicateur de la présence de cellules souches non hématopoïétiques dans ces unités. Ces contrôles de qualité sont importants dans le contexte où le sang de cordon est présenté comme une source prometteuse de cellules souches destinées à la réparation de tissus endommagés.

* Inserm U972, 12 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex.

** Hôpital Saint Louis, Unité de Thérapie Cellulaire, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cédex 10.

*** Eurocord, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cédex 10.

Tirés à part : Professeur Georges UZAN, adresse ci-dessus

Article reçu le 13 février 2009, accepté le 2 mars 2009

SUMMARY

The discovery of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in adult peripheral blood has opened up many exciting possibilities in vascular biology. Several studies have confirmed the existence of EPCs, as well as their bone marrow origin and their ability to integrate into vascular structures at sites of neoangiogenesis. EPCs appear to be naturally involved in the prevention of ischemia by participating directly in the vascularization process. Given their tropism for sites of neoangiogenesis, EPCs have clear therapeutic potential for treating ischemic diseases. If associated with other cell therapy products, they could improve tissue regeneration by promoting graft vascularization. However, the use of EPCs as a cell therapy product is limited by their rarity in peripheral blood. Cord blood contains many more EPCs, which are functional and can be expanded in culture. Their clinical use will require expansion in strictly controlled conditions and rigorous validation in preclinical models. EPCs could also serve as a quality marker for frozen cord blood, showing the presence of non hematopoietic stem cells.

Origine des progéniteurs endothéliaux circulants

Ces progéniteurs circulants ont été découverts en 1997 par l'équipe de Asahara [1]. Ils sont produits dans la moelle osseuse [2, 3] à partir de cellules souches qui n'ont pas encore été identifiées. Une cellule souche candidate est l'hémangioblaste, cellule capable de générer à la fois les cellules hématopoïétiques et endothéliales. L'existence des hémangioblastes a été décrite chez l'embryon [4], mais quelques publications indiquent que ces cellules souches pourraient être présentes dans la moelle osseuse adulte [5]. Les PEC passent naturellement de la moelle osseuse vers le sang périphérique par un processus appelé mobilisation, semblable à celui utilisé par les progéniteurs des cellules sanguines. Un certain nombre de facteurs de croissance, cytokines et molécules pharmacologiques induisent cette mobilisation des PEC [6]. Une fois dans le sang, ces cellules circulantes peuvent s'intégrer à distance dans des structures vasculaires qui doivent être réparées (néoangiogenèse). C'est probablement le rôle physiologique des PEC, qui assurent ainsi l'intégrité du système vasculaire [7]. Le nombre de PEC et leurs capacités de migration sont inversement corrélés aux facteurs de risque cardiovasculaires [8]. Le nombre de PEC augmente avec l'exercice physique [9] et il diminue avec l'âge [10]. Le nombre de PEC augmente significativement dans le cancer [11]. Ces données montrent que les PEC représentent un marqueur utile de réactivité du système vasculaire.

Comme c'est le cas pour les progéniteurs hématopoïétique, le sang de cordon est nettement plus riche en PEC que le sang périphérique (environ dix fois plus) [12], ce qui le rend particulièrement intéressant comme source de cellules thérapeutiques pour les maladies cardio-vasculaires.

Identification

Le problème de l'identification des PEC par cytométrie en flux, est que ces cellules sont rares, (environ une pour cent mille cellules mononuclées dans le sang périphé-

rique) et elles n'expriment pas de marqueurs spécifiques qui permettent de les identifier. Par ailleurs, d'autres cellules circulantes ont un phénotype proche de celui des PEC, comme c'est le cas pour les cellules endothéliales qui se détachent la paroi des vaisseaux. Il faut donc utiliser des combinaisons de marqueurs, mais les différents laboratoires qui étudient ces cellules n'utilisent pas les mêmes. Cela rend les études difficilement comparables entre elles.

Dans notre laboratoire, pour dénombrer les PEC, nous éliminons d'abord l'ensemble des cellules mononucléées matures (cellules dites Lin+). Cette déplétion élimine plus de 95 % des cellules. Sur les cellules Lin-, nous analysons celles qui expriment le récepteur 2 du VEGF (KDR), un marqueur des cellules endothéliales, le CD34, marqueur commun des cellules endothéliales et des progéniteurs hématopoïétiques, et le CD133, un marqueur exprimé sur de nombreuses cellules souches. Il est également important de bien éliminer les cellules mortes de l'analyse (par exemple cellules 7AAD-), car celles-ci faussent les résultats. En résumé, pour identifier les PEC du sang périphérique ou du sang de cordon, nous analysons les cellules qui ont le phénotype suivant : Lin-/KDR+/CD133+/CD34+/7AAD- [13].

Une autre façon de caractériser les PEC, est de les mettre en culture. Ces cellules adhérentes à des matrices (de type collagène I ou fibronectine), ce qui permet aux progéniteurs endothéliaux d'adhérer et de former des colonies [14]. Les cellules hématopoïétiques, non adhérentes, sont éliminées par des lavages successifs. La formation de colonies confirme bien le caractère immature des PEC. Ces colonies sont capables de donner des colonies secondaires et tertiaires. Le nombre de colonies obtenues à partir des PEC et leurs capacités à générer des colonies varie selon des paramètres physiologiques et pathologiques [12]. Elles diminuent avec l'âge, chez les fumeurs, les diabétiques, les patients atteints d'artérite. Elles augmentent chez les sportifs, chez les patients atteints de cancers.

Nous trouvons une corrélation entre les cellules ayant le phénotype décrit ci-dessus, mesuré par cytométrie en flux, et le nombre de colonies révélé en culture [13]. Le sang de cordon donne en moyenne dix fois plus de colonies dérivées des PEC que le sang périphérique adulte.

Les PEC, un outil permettant de contrôler la qualité des unités de sang de cordon congelées

Grâce aux travaux pionniers d'Eliane Gluckman, le sang de cordon a montré depuis vingt ans son utilité pour soigner un grand nombre de maladies hématologiques [15, 16]. Dans leur immense majorité, les unités de sang de cordon ont été utilisées pour des greffes allogéniques.

De nombreuses sociétés privées incitent les parents à conserver de façon payante le sang de cordon de leur enfant. L'argument utilisé est que les cellules souches qu'il contient pourraient être utilisées à des fins thérapeutiques, et grâce aux progrès de la recherche, pouvoir régénérer des organes ou tissus défectueux. Ces arguments

reposent sur des travaux préliminaires qui indiquent que le sang de cordon contient des cellules souches capables de se différencier en cellules de différents types : hépatique, pancréatique, neural, musculaire [17, 18]. Ces études utilisent des conditions inductives puissantes, qui révèlent ces potentiels, mais les cellules différenciées obtenues peuvent-elles constituer des produits de thérapie cellulaire ? A l'heure actuelle, les seules applications ayant montré leur efficacité clinique sont les pathologies hématopoïétiques. Les autres applications sont des paris incertains sur l'avenir, pas toujours présentées comme telles auprès des « clientes ».

D'autres problèmes sont rarement abordés dans le cadre des banques autologues : la qualité du prélèvement (volume, pourcentage de cellules CD34+), et, surtout, le contrôle rigoureux des étapes allant du recueil du sang de cordon à sa décongélation. En ce qui concerne les PEC, et c'est aussi probablement le cas de toutes les cellules souches, nous avons constaté que leur nombre diminuait régulièrement en fonction du temps après le prélèvement. Au bout de 24 heures, plus aucune colonie dérivée des PEC n'est détectée.

En utilisant des échantillons de sang de cordon conservés dans la banque de l'hôpital Saint Louis à Paris, nous avons comparé la capacité des unités de sang de cordon fraîchement prélevées ou congelées à générer des colonies dérivées de PEC en culture. Environ un sang de cordon décongelé sur deux était capable de générer des colonies en culture (n=20), alors que presque tous les sangs de cordon frais généraient des colonies. Le nombre de colonies obtenues était trois fois inférieur avec le sang de cordon congelé qu'avec le sang de cordon frais. Cependant, les cellules endothéliales générées à partir des colonies provenant des deux sources avaient des propriétés phénotypiques et fonctionnelles comparables.

Cette étude montre que même lorsque les unités de sang de cordon sont prélevées, congelées puis décongelées dans des conditions rigoureuses, le nombre de PEC contenu dans ces unités diminue significativement. Il est probable que ce problème se rencontre avec d'autres types de cellules souches contenues dans le sang de cordon. L'utilisation du sang de cordon pour guérir des maladies non hématopoïétiques dépend bien sûr de la présence des cellules souches correspondantes après la décongélation des unités cryopréservées. La présence de ces cellules souches dépend de nombreux facteurs : volume du prélèvement, rapidité de la prise en charge du processus de congélation, conditions de la cryopreservation et de la décongélation. La mesure du nombre de colonies dérivées des PEC dans ces unités, technique bien maîtrisée, apporterait une information importante sur la qualité des unités de sang de cordon congelées, et donc de la banque dont ils proviennent.

Utilisation potentielle des PEC pour la thérapie cellulaire des maladies ischémiques

Nous avons caractérisé les propriétés des PEC isolés à partir du sang de cordon [14], et montré que ces cellules avaient les caractéristiques phénotypiques classiques des cellules endothéliales, mais qu'elles avaient des propriétés fonctionnelles particulières : forte capacité de prolifération, réactivité importante aux facteurs de croissance

angiogéniques. Ces propriétés associées au tropisme des PEC pour les sites d'angiogénèse permettent d'envisager leur utilisation en thérapie cellulaire, par exemple dans des pathologies ischémiques. L'efficacité de cette approche a été démontrée chez l'animal par de nombreuses études précliniques [19]. Il est aussi envisagé d'utiliser ces cellules en association avec d'autres types de cellules souches : cardiomyocytes ou cellules de muscle lisse pour la régénération cardiaque, ostéoblastes pour la régénération osseuse [20, 21].

Dans le cadre d'un projet associant plusieurs laboratoires publics et sociétés de biotechnologies (projet Eurocord Lab), nous travaillons sur la production de PEC destinées à la thérapie cellulaire. Cette production implique une expansion des cellules dans des systèmes de culture clos, dans un milieu dépourvu de protéines animales. Nous avons mis au point un système d'expansion des PEC qui passe par la génération de colonies secondaires, qui permet d'obtenir plus de 10^9 cellules endothéliales après quelques passages. Cette quantité de cellules est compatible avec ce qui est nécessaire pour un produit de thérapie cellulaire.

Cependant, l'utilisation des PEC de sang de cordon comme produit de thérapie cellulaire est envisagé en condition allogénique, ce qui nécessitera le recours à des banques de PEC congelées, répertoriées du point de vue de leur typage immunologique. Ces cellules amplifiées congelées seront rapidement disponibles (quelques jours après décongélation) pour soigner les patients.

L'efficacité du sang de cordon a été démontrée dans les maladies où on doit reconstituer le système hématopoïétique. Les PEC du sang de cordon sont bien caractérisés par de nombreuses équipes et leur expansion en culture est facilitée par leur grande capacité de prolifération. Grâce à leurs propriétés, les cellules constitueront probablement le premier produit de thérapie cellulaire non hématopoïétique qui pourra être préparé à partir du sang de cordon

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ASAHARA T., MUROHARA A., SULLIVAN M., SILVER R., VAN DER ZEE T., LI B., WITZENBICHLER G., SCHATTEMAN AND J.M. — ISNER Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis, *Science*, 1997, 275, 964-967.
- [2] ASAHARA T., MASUDA H., TAKAHASHI T., KALKA C., PASTORE C., SILVER M., KEARNE M., MAGNER M., ISNER J.M. — Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ. Res.*, 1999, 85, 221-228.
- [3] LIN Y., WEISDORF D.J., SOLOVEY A., HEBBEL R.P. — Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J. Clin. Invest.*, 2000, 105, 71-77.
- [4] EICHMANN A., CORBEL C., NATAF V., VAIGOT P., BRÉANT C., LE DOUARIN N.M. — Ligand-dependent development of the endothelial and hemopoietic lineages from embryonic mesodermal cells expressing vascular endothelial growth factor receptor 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1997, 94, 5141-5146.

- [5] LOGES S., FEHSE B., BROCKMANN M.A., LAMSZUS K., BUTZAL M., GUCKENBIEHL M., SCHUCH G., ERGÜN S., FISCHER U., ZANDER A.R., HOSSFELD D.K., FIEDLER W., GEHLING U.M. — Identification of the adult human hemangioblast. *Stem. Cells Dev.*, 2004, 13, 229-242.
- [6] MOORE M.A., HATTORI K., HEISSIG B., SHIEH J.H., DIAS S., CRYSTAL R.G., RAFI S. — Mobilization of endothelial and hematopoietic stem and progenitor cells by adenovector-mediated elevation of serum levels of SDF-1, VEGF, and angiopoietin-1. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, 938, 36-45.
- [7] ZAMPETAKI A., KIRTON J.P., XU Q. — Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovasc. Res.*, 2008, 78, 413-21.
- [8] SCHMIDT-LUCKE C., RÖSSIG L., FICHTLSCHERER S., VASA M., BRITTEN M., KÉMPER U., DIMMELER S., ZEHER A.M. — Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*, 2005, 111, 2981-2987.
- [9] REHMAN J., LI J., PARVATHANENI L., KARLSSON G., PANCHAL V.R., TEMM C.J., MAHENTHIRAN J., MARCH K.L. — Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 200, 43, 2314-2318.
- [10] HEISS C., KEYMEL S., NIESLER U., ZIEMANN J., KELM M., KALKA C. — Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005 May 3, 45(9), 1441-1448.
- [11] GOON P.K., LIP G.Y., BOOS C.J., STONELAKE P.S., BLANN A.D. — Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia*. 2006, 8, 79-88.
- [12] INGRAM D.A., MEAD L.E., TANAKA H., MEADE V., FENOGLIO A., MORTELL K., POLLOK K., FERKOWICZ M.J., GILLEY D., YODER M.C. — Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood*, 2004, 104, 2752-2760.
- [13] AVOUAC J., JUIN F., WIPFF J., COURAUD P.O., CHIOCCHIA G., KAHAN A., BOILEAU C., UZAN G., ALLANORE Y. — Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: association with disease severity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, 1455-1460.
- [14] BOMPAS H., CHAGRAOUI J., CANRON X., CRISAN M., LIU X.H., ANJO A., TOLLA-LE PORT C., LEBOEUF M., CHARBORD P., BIKFALVI A., UZAN G. — Human endothelial cells derived from circulating progenitors display specific functional properties compared with mature vessel wall endothelial cells. *Blood*, 2004, 103, 2577-2584.
- [15] GLUCKMAN E., BROXMEYER H.A., AUERBRACH A.D., FRIEDMAN H.S., DOUGLAS G.W., DEVERGIE A., ESPEROU H., THIERRY D., SOCIE G., LEHN P. *et al.* — Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 1174-1178.
- [16] ROCHA V., GLUCKMAN E. — Eurocord and European Blood and Marrow Transplant Group. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2006, 12, 34-41.
- [17] HONG S.H., GANG E.J., JEONG J.A., AHN C., HWANG S.H., YANG I.H., PARK H.K., HAN H., KIM H. — In vitro differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005, 20, 330, 1153-1161.
- [18] CHUA S.J., BIELECKI R., WONG C.J., YAMANAKA N., ROGERS I.M., CASPER R.F. — Neural progenitors, neurons and oligodendrocytes from human umbilical cord blood cells in a serum-free, feeder-free cell culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2009, 379, 217-221.
- [19] KAWAMOTO A., LOSORDO D.W. — Endothelial progenitor cells for cardiovascular regeneration. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2008, 18, 33-37.
- [20] MATSUMOTO T., KURODA R., MIFUNE Y., KAWAMOTO A., SHOJI T., MIWA M., ASAHARA T., KUROSAKA M. — Circulating endothelial/skeletal progenitor cells for bone regeneration and healing. *Bone*, 2008, 43, 434-439.

- [21] FOUBERT P., MATRONE G., SOUTTOU B., LERÉ-DÉAN C., BARATEAU V., PLOUËT J., LE RICOUSSE-ROUSSANNE S., LÉVY B.I., SILVESTRE J.S., TOBELEM G. — Coadministration of endothelial and smooth muscle progenitor cells enhances the efficiency of proangiogenic cell-based therapy. *Circ. Res.*, 2008 Sep 26, 103(7), 751-60.

DISCUSSION

M. Jean CIVATTE

Les progéniteurs endothéliaux circulants peuvent-ils être impliqués dans le développement des tumeurs vasculaires bénignes ou malignes, congénitales ou acquises ?

Sur les PEC endogènes, les résultats sont contradictoires. Une étude, réalisée chez des patients qui avaient reçu une greffe de moelle de sexe opposé, et qui, plus tard, pour une raison indépendante ont développé des tumeurs, il a été montré que parmi les cellules endothéliales participant à la néo-angiogenèse tumorale, les cellules provenant du donneur étaient minoritaires (environ 5%). Cependant cette étude était réalisée sur un nombre limité de cas. Chez la souris, nous avons montré que les cellules endothéliales dérivées des PEC augmentaient la taille des tumeurs de façon significative uniquement si elles étaient injectées en même temps et au même site que les cellules tumorales. Injectées par voie intraveineuse, elles ne produisaient pas d'effet mesurable sur la croissance tumorale. Il semblerait donc que les PEC n'aient pas un effet majeur sur la croissance tumorale, mais il est possible que cela puisse dépendre du type de tumeurs. Il serait prudent cependant de ne pas traiter les patients à risque par ce type de cellules.

M. Jacques MILLIEZ

Comment les maternités peuvent-elles collecter le sang de cordon ombilical ? A-t-on confirmé la surmortalité initiale chez des sujets greffés avec des cellules de sang de cordon ?

Pour pouvoir collecter le sang de cordon, la maternité doit avoir une convention avec une structure accréditée, qui gère l'analyse virale/bactérienne du prélèvement, qui fasse le typage HLA, et qui assure le processus de cryopréservation dans des conditions sécurisées. En France, ces structures appartiennent soit à l'EFS, soit à l'hôpital public. La constitution de banques privées n'est pas autorisée en France. A ma connaissance, ce n'est pas évident qu'il y ait surmortalité chez les patients greffés par du sang de cordon par rapport à une greffe de moelle. A la différence des greffes de moelle, qui sont HLA identiques, parce qu'elles sont mieux immuno-tolérées, les greffes de sang de cordon sont souvent non-HLA identiques (1 voir 2 mismatches). Ceci peut augmenter le risque de GVH, mais les études ne montrent pas de surmortalité significative à long terme. Comparées aux greffes de moelle osseuse, les greffes sang de cordon conduisent à une prise plus lente des neutrophiles et des plaquettes. Le facteur limitant est la dose de cellules. Chez l'adulte, la tendance est à la greffe de deux unités de sang de cordon.

M. Jean-François STOLTZ

Quelle est la stabilité des lignées au cours des passages nécessaires pour obtenir des quantités de cellules suffisantes pour un traitement (phénotypes, télomères, ...) ?

Les cellules endothéliales dérivées des PEC sont assez stables. Par rapport aux cellules de vaisseaux sanguins, les marqueurs de sénescence apparaissent plus tardivement. La télomérase est stable elle aussi. Cependant, des études ont montré qu'en culture, il pouvait apparaître des anomalies caryotypiques. Il est crucial de contrôler cet aspect avant toute application thérapeutique.

Le cordon ombilical, source de cellules souches totipotentes

MOTS-CLÉS : CORDON OMBILICAL. CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES APPLICATIONS CLINIQUES

Umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MS C : biology, banking and clinical applications)

KEY WORDS (Index medicus) : UMBILICAL CORD. MESENCHYMAL STEM CELLS. CLINICAL MEDICINE

Zang Chao HAN *

Human pluripotent mesenchymal stem cells (MSC) have the potential to generate cells of multiple lineages. MSC are present in virtually all postnatal tissues. Bone marrow MSC have been intensively investigated and used therapeutically. We have successfully isolated MSC from umbilical cord (UC) tissue. Their biological properties are very similar to those of BM-MS C. To explore the therapeutic potential of UC-MS C, we have established the first UC-MS C bank complying with Good Manufacturing Practices (GMP). A supporting system of QC and QA is applied to each step, including cord donor selection, collection, isolation, expansion, cryopreservation, thawing, biological characterization, and release of the final cell products. UC samples with a median length of 25 cm were obtained from local maternity hospitals after normal deliveries. UC-MS C were isolated from whole umbilical cords as described elsewhere. Cells were plated at a density of $10^6/\text{cm}^2$ in uncoated culture flasks and maintained in humidified air with 5 % CO_2 at 37°C . After 3 days of culture the medium was replaced and non adherent cells were removed. The medium was then changed twice weekly. Once 70 %-80 % confluence had been reached, adherent cells were replated at a density of $10^4/\text{cm}^2$ in growth medium for expansion.

A total of 5400 umbilical cords were collected between May 2006 and December 2008. UC-MS C from 4428 (82 %) cords were finally stored, while 972 cords (18 %) were discarded because of microbial contamination or poor cell proliferation.

We investigated the transformation potential of UC-MS C after various culture periods *in vitro*. UC-MS C were isolated from 8 healthy donors and propagated *in*

* Umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MS C): biology, banking and clinical application. Han ZC. National Engineering Research Center of Cell Products, Institute of Hematology, CAMS & PUMC, Tianjin, China.

in vitro until senescence or passage 20 (P20), and were then genetically characterized and tested for their telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase transcript content at different passages. UC-MSC obtained at P3, P7 and P15 and P20 were stable in terms of plastic adherence, specific surface-antigen expression and multipotent differentiation potential. They showed no signs of senescence or chromosomal abnormalities. Approximately 10^{10} cells can be harvested at P7 from one umbilical cord, a number sufficient for several hundred clinical transplants. Passage-7 UC-MSC were therefore used to manufacture final products for animal studies and clinical trials.

With respect to BM-MSC, UC-MSC show the full capacity for self-renewal, multi-lineage differentiation, genetic stability, hypo-immunogenicity, strong immune modulation, and hematopoiesis support. In animal models of graft-versus-host disease (GVHD), liver injury and stroke, UC-MSC transplantation significantly improves related functions. The therapeutic potential of UC-MSC was further investigated, with promising results, in patients with liver cirrhosis, autoimmune diseases, and GVHD after hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. Following the pioneering work of Gluckman, cord blood banks now operate in many countries, and cord-blood stem cells are one of the most commonly banked human tissues. Our data suggest that UC-MSC banking will open up interesting new possibilities for cell therapy and regenerative medicine.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LV L.L., LIU Y.J., XU Z.Y., FAN C.G., LIANG L.H., WANG H., GONG W., HAN Z.B., CHEN Z.Z., HAN Z.C. — Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials. *Haematologica*, 2006, 91(8), 1017-26.
- [2] LIU M., HAN Z.C. — Mesenchymal stem cells: Biology and clinical potential in Type 1 Diabetes Therapy, 2008, *J. Cell Mot. Med.*, 12, 1155-6811.
- [3] WU K.H., ZHOU B., MO X.M., CUI B., YU C.T., LU S.H., HAN Z.C., LIU Y.L. — Therapeutic potential of human umbilical cord-derived stem cells in ischemic diseases. *Transplant Proc.*, 2007, 39, 1620-2.
- [4] WU K.H., ZHOU B., YANG S.G., LU S.H., CUI B., YU C.T., HAN Z.C., LIU Y.L. — In vitro and *in vivo* differentiation of human umbilical cord derived-stem cells into endothelial cells. *J. Cell Biochem.*, 2007, 100, 608-16.
- [5] WU K.H., ZHOU B., YU C.T., CUI B., LU S.H., HAN Z.C., LIU Y.L. — Therapeutic potential of human umbilical cord derived stem cells in a rat myocardial infarction model. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, 83, 1491-8.
- [6] LIAO W.B., XIE J., ZHONG J., LIU Y.J., DU L., ZHOU B., XU J., LIU P.X., YANG S.U., WANG J.M., HAN Z.B., HAN Z.C. — Therapeutic effect of human umbilical cord multipotent mesenchymal stem cells in a rat model of stroke. *Transplantation*, 2009, 87(3), 350-9.
- [7] LI G., ZHANG X.A., WANG H., WANG X., MENG C.L., CHAN C.Y., YEW D.T., TSANG K.S., LI K., TSAI S.N., NGAI S.M., HAN Z.C., LIN M.C., KUNG H.F. — Comparative proteomic analysis

of mesenchymal stem cells derived from human bone marrow, umbilical cord, and placenta: implication in the migration. *Proteomics*, 2009, 9(1), 20-30.

- [8] XU J., LIAO W.B., GU D.S., LIANG L., LIU M., DU W.T., LIU P.X., ZHANG L., LU S.H., DONG C.L., ZHOU B., HAN Z.C. — Neural ganglioside GD2 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells in umbilical cord. *Cell Physiol. Biochem.*, in press.

DISCUSSION

M. Jean-François STOLTZ

Quelle est la stabilité des lignées au cours des passages nécessaires pour obtenir des quantités de cellules suffisantes pour un traitement (phénotypes, télomères...)?

Les MC-SMC sont télomérases négatives après au moins quatorze passages, ne sont pas toxiques ($6,10^7$ UC-MSC/kg), ne sont pas allergisantes sur le cobaye, n'entraînent pas de tumorigénicité accrue sur MCF7 et K562 et surtout sont stables (vingt passages). Un cordon seul est suffisant pour une centaine d'injections.

Cellules souches et thérapies cardiovasculaires : les résultats en pathologie vasculaire

MOTS-CLÉS : MALADIES VASCULAIRES PÉRIPHÉRIQUES. CELLULES SOUCHES. ISCHÉMIE. ARTÉRIOPATHIES CÉRÉBRALES

Stem cells and cardiovascular therapy : results in peripheral artery disease

KEY-WORDS (Index medicus) : PERIPHERAL VASCULAR DISEASES. STEM CELLS. ISCHEMIA. CEREBRAL ARTERIAL DISEASES

Joseph EMMERICH *

RÉSUMÉ

Le traitement de l'ischémie critique des membres inférieurs (ICMI) reste un défi important, en raison de la morbidité majeure de cette maladie (amputation) ainsi que de sa très lourde mortalité à court terme chez le patient avec trouble trophique. La stimulation de l'angiogénèse par la thérapie cellulaire est en cours d'évaluation. Plusieurs essais cliniques ont démontré la possibilité d'induire une angiogénèse chez les patients présentant une ICMI par implantation de cellules mononucléées autologues de la moelle ou périphérique après stimulation par G-CSF. En France trois essais de phase III ont inclus plus de quarante patients. Dans le monde, plus de sept cents patients ont été inclus, le plus souvent dans des essais non contrôlés. Le problème de ces traitements, outre la démonstration de leur innocuité est celui de l'évaluation de leur efficacité et de la définition des groupes de patients auxquels ils pourraient s'appliquer. Il faudra attendre les résultats des essais en cours et notamment l'étude randomisée française BALI, répondant à des critères sérieux d'évaluation pour être sûr que l'enthousiasme porté à cette approche aujourd'hui ne se transforme pas en déconvenue. Quelques essais, non contrôlés, ont été aussi effectués dans la maladie de Buerger. Une autre application de la thérapie cellulaire est la réalisation de néo-vaisseaux dans des incubateurs particuliers permettant de pallier à l'absence de matériel veineux pour des pontages distaux. Plusieurs équipes travaillent enfin à des alternatives à l'utilisation des cellules mononucléées médullaires, comme l'utilisation de cellules allogéniques ou des progéniteurs endothéliaux, malgré les nombreux obstacles à affronter.

* Médecine Vasculaire — HTA, HEPG, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.
Université Paris Descartes, IFR Necker-Enfants Malades, Paris, France.
INSERM U765, Paris, France, e-mail : joseph.emmerich@egp.ahp.fr

Tirés à part : Professeur Joseph EMMERICH, même adresse

Article reçu et accepté le 2 mars 2009

SUMMARY

Critical leg ischemia (CLI) remains a major cause of mortality and morbidity (amputation), and its treatment is a major challenge. Cell therapy designed to stimulate angiogenesis is being evaluated in this setting. Several phase III trials have demonstrated that it is safe and feasible to use autologous bone marrow mononuclear cells or peripheral mononuclear cells harvested after G-CSF stimulation. Three trials with more than 40 patients have been performed in France, and more than 700 patients have been treated worldwide, usually in non controlled trials. The main problems encountered with cell therapy in CLI are not only the need to demonstrate its efficacy and safety, but also to identify the patient categories most likely to benefit. The results of randomized trials, and especially the French BALI trial, are eagerly awaited to confirm that this approach is really beneficial. A few trials have also been performed in Buerger's disease. Another exciting possibility is to create artificial vessels in vitro for subsequent grafting in patients with no available venous grafts. Several teams are also testing allogeneic stem cells and autologous progenitor endothelial cells for the treatment of peripheral artery disease but they are encountering significant hurdles.

L'ischémie critique des membres inférieurs (ICMI), qui est la forme la plus sévère de l'AOMI, se manifeste par des douleurs au repos résistantes aux antalgiques évoluant depuis plus de quinze jours ou par des troubles trophiques. La viabilité du membre est toujours menacée et le pronostic général des patients est également compromis avec une mortalité autour de 50 % à cinq ans [1, 2]. La Transatlantic Intersociety Consensus (TASC), qui a récemment défini l'ICMI, souligne que « la notion de ICMI implique la notion de chronicité et doit être distinguée de l'ischémie aiguë des membres » [3, 4]. L'évaluation hémodynamique par la mesure de l'index de pression systolique (IPS) est fondamentale pour quantifier de façon objective la perfusion des membres inférieurs. Il est recommandé d'utiliser la mesure de la pression absolue à la cheville qui, pour définir une ICMI, doit être < 70 mm Hg et/ou une pression du gros orteil < 30 mm Hg et/ou une TcPo₂ comprise entre 30 et 50 mm Hg. Dans ces conditions, le sauvetage chirurgical ou par angioplastie du membre s'impose mais il n'est pas toujours réalisable, faute d'axe receveur ou au décours d'interventions chirurgicales multiples. L'ICMI est souvent associée à des occlusions diffuses du lit artériel avec absence de vascularisation distale. Dans cette dernière situation, qui représente 20-30 % des cas, le traitement médical reste la seule ressource thérapeutique avant l'amputation [5]. Le consensus de la TASC estime que 10-30 % des patients avec ICMI seront décédés dans les six mois et 25-35 % devront subir une amputation majeure [6]. La mortalité peri-opératoire d'une amputation est de 5 à 10 % pour les amputations de jambe et 15 à 20 % pour les amputations au-dessus du genou. Cette situation, assez fréquente est un échec thérapeutique car aucun autre traitement n'a fait preuve de son efficacité.

La prostacycline et ses dérivés ont été utilisés initialement par perfusion intra artérielle puis intraveineuse dans plusieurs essais thérapeutiques. L'étude randomisée, la plus importante avec un dérivé de la prostacycline, l'étude ICAI, a conduit à proposer un traitement par perfusion de dérivés de la prostacycline chez les patients avec ICMI et un membre viable chez lesquels une revascularisation est impossible,

particulièrement quand l'alternative est une amputation [6]. Malheureusement, si une efficacité transitoire apparaît à un mois elle ne persiste plus après six mois.

En prenant en compte les données précédentes sur le traitement médical de l'ICMI sans possibilité de revascularisation, on peut raisonnablement statuer qu'aucune des possibilités thérapeutiques actuelles ne permet d'améliorer nos patients et d'assurer le sauvetage de leur jambe en ischémie critique, lorsque les possibilités de revascularisation ne sont pas possibles [7].

THÉRAPIE CELLULAIRE DANS L'ISCHÉMIE CRITIQUE LIÉE A L'ATHÉROSCLÉROSE

La découverte en 1997 par Ashara des précurseurs circulants des cellules endothéliales chez l'homme adulte a révolutionné le concept d'angiogenèse post-natale [8]. De nombreux travaux ont confirmé l'existence de ces précurseurs, leur origine médullaire et leur aptitude à s'intégrer dans des structures vasculaires dans deux types de modèles : l'angiogenèse tumorale et la revascularisation d'un tissu ischémique. Les cellules souches endothéliales adultes sont une source potentielle pour la régénération de l'endothélium dans le système cardiovasculaire et seraient un produit idéal de thérapie cellulaire autologue. On parle dans ce cas de vasculogénèse.

Des nombreux essais sur des modèles pré-cliniques d'ischémie ont utilisé la thérapie cellulaire pour induire une angiogénèse thérapeutique par intégration à un nouveau réseau vasculaire et/ou par sécrétion de facteur de croissance [9]. La thérapie cellulaire présente plusieurs avantages par rapport à la thérapie génique décrite précédemment. Tout d'abord elle a recours à l'utilisation de cellules autologues, prévenant ainsi tout risque de rejet. Elle prévient également le risque théorique de pathologies induites par la thérapie génique, liées soit directement à l'action du facteur de croissance codé par le plasmide injecté, soit à une insertion du plasmide, malgré toutes les précautions prises. Les cellules utilisées ont une origine médullaire et correspondent à des « cellules souches » dont les conditions de différenciation sont encore mal connues. Deux types de cellules ont été utilisées dans des essais pré-cliniques : les cellules endothéliales circulantes (PECs) dites précoces, ou encore appelées CFU-Hill, d'origine monocyttaire (CD 14+) et les PECs dites tardives ou « outgrowth endothelial cells » (CD 14-) [revue dans 10]. Si ces cellules peuvent induire une angiogénèse *in vivo* sur des modèles animaux, seules les cellules mononuclées de la moelle osseuse (BMMNCs), ou les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMNCs) après stimulation par le G-CSF, ont été utilisées chez l'homme dans des essais cliniques de phase I et II. Après des travaux encourageants chez l'animal, la première étude a été réalisée chez l'homme en 2002 par injection intramusculaire de cellules mononuclées médullaires autologues chez des patients en ischémie critique chronique des membres inférieurs [11]. Un premier groupe de vingt-cinq patients avec ischémie unilatérale avait reçu des cellules médullaires dans le membre malade et du sérum physiologique dans le membre inférieur contrôla-

téral. Un second groupe de vingt-deux patients avec ischémie bilatérale a été randomisé entre cellules médullaires et cellules mononuclées d'origines sanguine, ces dernières servant de témoin. A vingt-quatre semaines, une amélioration significative a été notée chez les patients traités par cellules médullaires, sur tous les paramètres cliniques et une néo-angiogenèse a été objectivée sur les artériographies des membres inférieurs. La tolérance a été parfaite. Huang *et al* ont publié une approche similaire qui repose sur l'utilisation des cellules mononuclées périphériques (PBMNCs) après leur mobilisation par l'injection sous-cutanée 600 $\mu\text{g}/\text{jour}$ de G-CSF pendant cinq jours. Au cinquième jour de stimulation environ 300 ml de PBMNCs ont été recueillies et concentrées, puis injectées dans la jambe ischémique dans 40 sites pour un total de 3×10^9 PBMNCs. Les auteurs ont randomisé vingt-huit patients avec un diabète et ICMI pour recevoir de PBMNCs ou traitement conventionnel avec suivi à trois mois [12]. Les principaux symptômes (douleurs et ulcères) ont été significativement améliorés chez les quatorze patients traités. Aucune amputation n'a du être effectué dans le groupe traité contre cinq chez les témoins ($P=0,007$). Cet étude suggère que la transplantation autologue de PBMNCs, après stimulation par le G-CSF, pourrait aussi être une procédure sûre et efficace de l'ICMI. Elle a l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie générale ni ponction de moelle osseuse. Récemment, les mêmes auteurs ont comparé ces deux types de cellules mononuclées en randoimisant cent cinquante patients qui ont reçu soit des cellules mononuclées médullaires, soit des cellules mononuclées isolées du sang périphérique après mobiliulisation par du G-CSF [13]. Aucune différence significative dans la tolérance et l'efficacité n'a été mise en évidence. Il est important de bien analyser les procédures d'isolement des cellules utilisées comme produit de thérapie cellulaire car selon les procédures une grande variabilité existe avec des efficacités très certainement différentes [14].

Depuis 2002, une quarantaine de publications de thérapie cellulaire, principalement par cellules mononuclées médullaires ou périphériques (après mobilisation), ont été rapportées dans l'ischémie critique [15-17]. Ces études sont résumées dans le tableau I. A l'heure actuelle, plus de sept-cents cas de thérapie cellulaire ont été effectués chez l'homme, plus de la moitié dans des publications provenant d'Asie. En France, trois essais ouverts ont eu lieu dans cette indication à partir de cellules autologues mononuclées médullaires ou périphériques (Amiens, Nantes, Reims, Grenoble, Paris-HEGP et Marseille). Un essai national randomisé en double aveugle (étude BALI) a débuté en 2009 afin de démontrer si cette approche thérapeutique est réellement efficace sur les événements cliniques majeurs : amputations et mortalité.

Dans une étude anatomo-pathologique à partir des patients traités par thérapie cellulaire dans notre centre, nous avons récemment démontré *in vivo* chez l'homme le développement d'une néo-vascularisation importante par cette approche thérapeutique. L'analyse immuno-histochimique des échantillons d'amputation des patients ayant reçu une thérapie cellulaire est comparée avec celle des témoins, amputés pendant la même période et appariés par âge et sexe. Chez trois patients on

a observé une angiogénèse active au niveau de la partie distale de la jambe ischémique mais pas dans le muscle de la jambe. Tous les nouveaux vaisseaux sont positifs aux marqueurs endothéliaux (CD31, CD34, facteur de von Willebrand) et négatifs aux marqueurs lymphatiques (podoplanin). Les marquages immunohistochimiques pour Ki 67 et c-kit on montré une prolifération endothéliale élevée dans les vaisseaux néo-formés [18]. Ces résultats sont intéressants car d'une part ils confirment ce qui a été observé dans les modèles pré-cliniques : la possibilité d'entraîner une néo-angiogénèse par cette approche thérapeutique. D'autre part, il n'est pas évident que les structures vasculaires formées, qui ressemblent aux lacs vasculaires observés au cours des malformations vasculaires, puissent permettre une revascularisation efficace en cas d'ischémie critique.

Une autre approche plus récente et tout aussi intéressante que la thérapie cellulaire par injection directe des cellules, concerne la réalisation de vaisseaux artificiels. Cette autre approche innovante représente également une voix de développement pour les patients opérables mais n'ayant plus de matériel autologue pour réaliser ce geste [19].

THÉRAPIE CELLULAIRE DANS LA MALADIE DE BUERGER

La thérapie cellulaire ainsi que la thérapie génique ont aussi été utilisées chez les sujets ayant une maladie de Buerger. Cette dernière est une inflammation occlusive et segmentaire des artères et des veines, caractérisée par une thrombose des artères de petit et moyen calibre. Chez les patients avec une maladie de Buerger il est difficile d'obtenir une revascularisation chirurgicale car l'atteinte est toujours très distale. Donc, en dehors de l'arrêt du tabac, les thérapies dont nous disposons à ce jour sont peu efficaces et ne garantissent pas une réponse prolongée ou une guérison complète.

Isner dès 1998 a conduit une étude clinique de phase I pour démontrer l'efficacité et la tolérance de l'injection intramusculaire de VEGF165 chez six patients avec une maladie de Buerger. Les résultats ont montré que, si la thérapie est mise en place avant le développement d'une gangrène, alors les patients peuvent obtenir une cicatrisation complète des ulcères et éviter l'amputation. Cependant cette étude ne comportait pas de groupe témoin [20]. La thérapie cellulaire a été réalisée dans une autre étude pilote qui a inclus huit patients avec maladie de Buerger [21]. Le traitement a eu recours à des cellules mononucléées prélevées à partir de la moelle osseuse avec un suivi de quatre ans : les résultats ont montré une amélioration prolongée des symptômes d'ischémie. Cependant l'intérêt principal de cet essai est d'avoir mis en évidence la possibilité d'effets secondaires dans cette population particulière de malades. En effet, un patient est décédé vingt mois après l'administration de la thérapie ; ce patient n'avait pas de facteurs de risque cardio-vasculaires, avec arrêt du tabac avant d'être inclus dans l'essai. On ne peut donc exclure que ce décès soit lié à la thérapie cellulaire pratiquée, la mortalité coronaire étant rare dans

TABLEAU — Résumé des principaux essais de thérapie cellulaire dans l'ischémie critique des membres inférieurs.

Auteur (année)	Traitement (Nombre de cellules)	Injection	N° de patients	Suivi	Résultats
Tateishi-Yuyama (2002)	BMMNCs (0.7-2.9x10 ⁹)	IM, mollet 40 x 0.75 ml	45	24 semaines	Augmentation des collatérales (angiographie), de l'IPS et de la TcPO ₂
Higashi (2004)	BMMNCs (1.6 ± 0.3x10 ⁹)	IM, mollet 40 x 0.75 ml	7	24 semaines	Augmentation des collatérales (angiographie), de l'IPS et de la TcPO ₂ et vasomotricité
Huang (2004)	PBMNCs 3 x 10 ⁹	IM, cuisse, mollet et pied	5	12 semaines	Augmentation de l'IPS et de la perfusion (laser-Doppler)
Saigawa (2004)	BMMNCs (6.04 ± 1.58x10 ⁷ /kg)	IM	8	4 semaines	Corrélation entre amélioration de l'IPS et le nombre de cellules CD34+ dans le produit de thérapie cellulaire
Huang 2005	PBMNCs (3 x 10 ⁹)	IM, cuisse et mollet 40 x 0.75 ml	14 traités 14 témoins (essai randomisé)	3 mois	Augmentation de l'IPS et de la perfusion. 78 % de cicatrisation dans le groupe actif contre 39 % des témoins et pas d'amputation vs 5 chez les témoins
Yang (2005)	PBMNCs	IM pied et mollet	62	6 mois	Amélioration des douleurs dans 87 % des cas. Cicatrisation des ulcères. TcPO2 et IPS améliorés.
Kim (2006)	BMMNCs stimulés tibiales	6 injections intraosseuses	27	20 mois	Amélioration modérées des douleurs cicatrisation de 13/17 ulcères. Collatérales augmentées
Gu (2006)	BMMNCs stimulés deux	IM, intra artérielle ou les	35	5 mois	Amélioration des douleurs dans 90 % des cas cicatrisation de 10 % des ulcères. Amélioration IPS, TcPO2
Durdu (2006)	BMMNCs	IM pied, mollet, avant bras	28	20 mois	Cicatrisation dans 83 % des cas. Et amélioration douleur collatérales visibles sur artériographie
Miyamoto (2006)	BMMNCs (3.5 x 10 ⁹)	IM mollet, pied	8	12 mois	1 décès inexplicé. 4 issues défavorables
Saito Y (2007)	BMMNCs	IM	14	24 semaines	réduction de la douleur au repos, amélioration des ulcères
Kajiguchi M (2007)	BMMNCs et PBMNCs		7	1 mois	amélioration chez les patients avec Burger, pas chez le patients avec athérosclérose. CD34+ et CD133+ élevées pendant 1 mois

BMMNCs : cellules mononucléées médullaire. PBMNCs : cellules mononucléées du sang périphérique après stimulation par du G-CSF.

IM : intramusculaire. IPS : index de pression systolique. TcPO₂ : pression transcutanée d'oxygène.

la maladie de Burger des sujets jeunes. Ainsi, l'injection de BMMNCs chez des souris invalidées pour le gène de l'apolipoprotéine E peut faciliter le développement des lésions d'athérosclérose, l'angiogenèse étant nécessaire au développement de la plaque intimale [22] ; d'où l'importance et la nécessité de réaliser des études permettant d'évaluer l'innocuité du traitement chez ces patients jeunes dont seul le pronostic fonctionnel est menacé.

Une étude indienne plus récente, a traité trente-six patients ayant une maladie de Buerger, sans décrire d'effets secondaire après un suivi de six mois [23].

CONCLUSION

À ce jour, aucune des études sur la thérapie cellulaire publiées ne permet de répondre de façon définitive sur l'efficacité et la tolérance de cette thérapeutique innovante. La réponse à cette question nécessitera la réalisation d'études de plus grandes tailles, randomisées et prenant comme événement primaire la diminution de fréquence des amputations majeures.

Si ces approches concernant des nouvelles perspectives thérapeutiques de l'artériopathie des membres inférieurs ouvrent des perspectives passionnantes elles soulèvent aussi de nombreuses questions.

Quelles cellules doit on utiliser ? Plusieurs équipes s'intéressent aux cellules mésenchymateuses, adipocytaires, cellules souches embryonnaires et plus récemment les iPS. L'utilisation des cellules progénitrices endothéliales endogènes est également une approche intéressante mais qui se heurte à la rareté de ces cellules chez ces patients souvent âgés avec de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires. De plus, on pense qu'un effet important de la thérapie cellulaire pourrait passer par un effet trophique avec la concentration locale de nombreux facteurs de croissance, lorsque les cellules injectées dans la zone ischémique meurent. Ces facteurs de croissance joueraient alors un rôle important en stimulant à leur tour des cellules souches vasculaires médullaires ou résidant dans une niche vasculaire afin de développer une vasculogenèse locale. D'où l'idée en cours d'étude de ne pas forcément utiliser des cellules autologues, mais des cellules allogéniques. En effet, il existe peu de preuves dans les modèles animaux d'une réelle incorporation des cellules injectées dans les vaisseaux néo-formés, et en tout état de cause aucune preuve de ce type chez l'homme.

L'innocuité est-elle vraiment garantie sur le court terme mais aussi sur le long terme avec le risque théorique de stimuler le développement de cancers latents ou d'aggraver l'athérosclérose ? Ce point est particulièrement important dans l'utilisation de ces traitements dans la maladie de Buerger.

Par ailleurs, l'ischémie critique avec troubles trophiques, étant le stade ultime de l'artériopathie des membres inférieurs, est grevée d'une morbi-mortalité élevée. On peut se demander s'il s'agit du meilleur moyen de valider ces thérapies visant à

stimuler l'angiogénèse dans l'artériopathie des membres inférieurs. Peut-être serait-il plus pertinent de s'intéresser aux patients ayant seulement des douleurs de repos ou de combiner la thérapie génique ou cellulaire à la réalisation de pontages distaux ou d'angioplasties chez des sujets ayant un meilleur pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SOBEL M., VERHAEGHE R. — Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease. Ammerican College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133, 815S-843S.
- [2] NORGREN L., HIATT W.R., DORMANDY J.A., NEHLER M.R., HARRIS K.A., FOWKES F.G. — TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.*, 2007, 45, Suppl S., S5-67.
- [3] DORMANDY J.A., RUTHERFORD R.B. — Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Concensus (TASC). *J. Vasc. Surg.*, 2000, 31, S1-S296.
- [4] Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia — *Circulation*, 1991, 84, IV, 1-26.
- [5] DORROS G., JAFF M.R., DORROS A.M., MATHIAK L.M., HE T. — Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation*, 2001, 104, 2057-62.
- [6] Prostanoid for chronic critical leg ischemia — A randomized, controlled, open label trial with prostaglandine E1. The ICAI study group. Ischemia Cronica degli arti inferiori *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 412-416.
- [7] SCHAINFELD R.M., ISNER J.M. — Critical limb ischemia: nothing to give at the office ?
- [8] *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 442-4.
- [9] ASAHARA T., MUROHARA T., SULLIVAN A., SILVER M., VAN DER ZEE R. LI T., WITZENBICHLER B., SCHATTEMAN G., ISNER J.M. — Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997, 2275, 1964-7.
- [10] GULATI R., JEVREMOVIC D., PETERSON T.E., CHATTERJEE S., SHAH V., VILE R.G. *et al.* — Diverse origin and function of cells with endothelial phenotype obtained from adult human blood. *Circ. Res.*, 2003, 93, 10023-5.
- [11] SMADJA D.M., CORNET A., EMMERICH J., AIACH M., GAUSSEM P. — Endothelial progenitor cells: characterisation, *in vitro* expansion and prospect for autologous cell therapy.
- [12] *Cell Biol. Toxicol.*, 2007, 8, 351-8.
- [13] TATEISHI-YUYAMA E., MATSUBARA H., MUROHARA T., IKEDA U., SHINTANI S., MASAKI I. *et al.* — Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 427-35.
- [14] HUANG P., LI S., HAN M., XIAO Z., HAN Z.C. — Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2155-60.
- [15] HUANG P.P., YANG X.F., LI S.W., WEN J.C., ZHANG Y., HAN Z.C. — Randomised comparison of G-CSF mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow-mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. *Thromb. Haemost.*, 2007, 98, 1335-42.

- [16] CAPIOD J.C., TOURNOIS C., VITRY F., SEVESTRE M.A., DALIPHARD S., REIX T., NGUYEN P., LEFRERE J.J., PIGNON B. — Characterization and comparison of bone marrow and peripheral blood mononuclear cells used for cellular therapy in critical leg ischemia: towards a new cell therapy product. *Vox. Sanguinis*, 2008, in press.
- [17] PASQUALONI E., MESSAS E., FIESSINGER J.N., EMMERICH J. — Perspectives thérapeutiques dans l'artériopathie des membres inférieurs : thérapie génique et cellulaire. *Presse Med.*, 2008, 37, 1039-46.
- [18] ARANGUREN X.L., VERFAILLIE C.M., LUTTUN A. — Emerging hurdles in stem cell therapy for peripheral vascular disease. *J. Mol. Med.*, 2009, 87, 3-16.
- [19] KALKA C., BAUMGARTNER I. — Gene and stem cell therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Vascular Medicine*, 2008, 13, 157-72.
- [20] DUONG J.P., SMADJA D., GAUSSEM P., EMMERICH J. *et al.* — Bone marrow derived mononuclear cell therapy induces distal angiogenesis after local injection in critical leg ischemia. *Modern Pathology*, 2008, 21, 837-46.
- [21] L'HEUREUX N., MCCALLISTER T.N. — Tissue-engineered blood vessel for adult arterial revascularization. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 14.
- [22] ISNER J.M., BAUMGARTNER I., RAUH G., SCHAINFELD R., BLAIR R., MANOR O. *et al.* — Treatment of thromboangiitiis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J. Vasc. Surg.*, 1998, 6, 964-73.
- [23] MIYAMOTO K., NISHIGAMI K., NAGAYA N., AKUTSU K., CHIKU M., KAMEI M. *et al.* — Unblinded Pilot study of Autologous Transplantation of Bone Marrow Mononuclear Cells in patients with Tromboangiitiis Obliterans *Circulation*, 2006, 114, 2679-2684.
- [24] SILVESTRE J.S., GOJOVA A., BRUN V., POTTEAUX S., ESPOSITO B., DURIEZ M. *et al.* — Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells in ischemic apolipoprotein-E knock-out mice accelerates atherosclerosis without altering plaque composition. *Circulation*, 2003, 108, 2839-2842.
- [25] MOTUKURU V., SURESH K.R., VIVEKANAND V., RAJ S., GIRIJA K.R. — Therapeutic angiogenesis in Buerger's disease (thromboangiitiis obliterans) patients with critical limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells. *J. Vasc. Surg.*, 2008, 48, 52S-60S.

DISCUSSION

M. Claude JAFFIOL

Pouvez-vous préciser si les résultats de la thérapie cellulaire sur la vascularisation périphérique sont influencés par l'insuline ou les statines ? Quel est l'avenir de cette thérapeutique, compte tenu de la persistance des facteurs de risque pour de nombreux diabétiques ?

Les facteurs de risque cardiovasculaire, y compris le diabète, diminuent les progéniteurs endothéliaux circulants chez l'homme. Inversement les statines, augmentent les progéniteurs endothéliaux circulants. Ceci dit, la grande majorité des patients ayant une ischémie critique ont des facteurs de risque cardiovasculaires et reçoivent maintenant des statines, et ce sont vers eux que se dirigent ces approches thérapeutiques en cours d'évaluation.

M^{me} Monique ADOLPHE

Pensez-vous qu'en thérapie cellulaire il n'est pas plus judicieux d'utiliser plusieurs types cellulaires puisqu'un organe lésé est rarement constitué d'un seul type ?

Dans des modèles animaux, l'utilisation de différents types cellulaires, comme les progéniteurs endothéliaux « tardifs » et « précoces » (d'origine monocytaire) s'est avéré être synergique. Chez l'homme, l'utilisation des cellules autologues mononucléées de la moëlle est *de facto* une utilisation de différents types cellulaires.

M. Yves CHAPUIS

Peut-on faire un rapprochement entre la stimulation de l'angiogénèse dans les membres ischémiques par injection de cellules souches, qu'elles soient intra-musculaires ou intra-vasculaires et l'effet angiogénétique obtenu par artérialisation distale du réseau veineux, source de modifications hémodynamiques et d'un apport d'oxygène, tel que l'a montré notamment Francisco Lengua, chirurgien à Lima ? Un des travaux cités semble montrer un effet meilleur dans les cas où l'injection se fait par plusieurs injections intra-musculaires plutôt que par voie vasculaire directe. Indépendamment d'un accès stimulant plus direct, n'y a-t-il pas un effet mécanique, traumatique, de l'injection par aiguilles ?

Votre question souligne l'impérieuse nécessité d'effectuer des études randomisées afin de démontrer l'efficacité de ces approches. Ceci est le cas dans l'étude multicentrique française BALI, en cours de réalisation, et coordonnée par Bernard Pignon. Quant à l'astucieuse idée de réaliser des pontages veineux distaux chez les patients en ischémie critique, cette approche est abandonnée à l'heure actuelle, car elle n'a pas démontré son efficacité et elle est source d'œdème du membre ponté.

Thérapie cellulaire : les résultats en cardiologie

MOTS-CLÉS : CELLULES SOUCHES. INFARCTUS DU MYOCARDE. DÉFAILLANCE CARDIAQUE. TRANSPLANTATION

Cell therapy : results in cardiology

KEY-WORDS (Index medicus) : STEMS CELLS. MYOCARDIAL INFARCTION. HEART FAILURE. TRANSPLANTATION

Philippe MENASCHÉ *

RÉSUMÉ

Visant à redonner une fonctionnalité à des territoires myocardiques devenus akinétiques à la suite d'un infarctus, la thérapie cellulaire en cardiologie est déjà une réalité clinique comme l'atteste le nombre d'essais actuellement en cours. Ces études concernent soit les cellules musculaires squelettiques chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche ischémique sévère, soit des cellules médullaires plus électivement réservées à des patients vus au stade aigu de l'infarctus, et bénéficiant dans le territoire greffé d'une revascularisation complémentaire par une technique interventionnelle. Si, globalement, ces techniques apparaissent bien tolérées, la question de leur efficacité reste incertaine. En effet, l'enthousiasme généré par les premiers essais de phase I doivent aujourd'hui être relativisés à la lumière des résultats plus mitigés des études randomisées récemment publiées. Ces études ont cependant déjà le mérite d'avoir permis d'identifier au moins deux problèmes essentiels (l'efficacité modeste du transfert des cellules dans le tissu cardiaque et le taux élevé de leur mortalité post-greffe) dont la solution paraît un pré-requis pour que le bénéfice potentiel de la thérapie cellulaire soit optimisé. Par ailleurs, la plasticité des cellules adultes étant beaucoup plus limitée que ce que l'on pensait, leur capacité à donner naissance à de nouvelles cellules cardiaques est improbable et les bénéfices de la thérapie cellulaire procèdent avant tout d'effets paracrines conduisant à une modification favorable de la composition de la matrice extra-cellulaire, à une stimulation de l'angiogenèse et peut-être même au recrutement de cellules souches cardiaques. Toutefois, ni les cellules de la moelle ni les cellules musculaires ne remplissent le pré-requis à une véritable régénération cardiaque: un couplage électrique des cellules greffées avec les cardiomyocytes du receveur aboutissant à la formation d'un syncytium et permettant au greffon de se contracter de façon synchrone avec le cœur receveur et donc de contribuer efficacement à améliorer sa fonction contractile. Il est donc important de continuer à explorer d'autres pistes au sein desquelles les cellules souches

* Chirurgie cardiovasculaire, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc — 75908 Paris, Université Paris Descartes, Inserm U633 — Paris

Tirés à part : Professeur Philippe MENASCHÉ, même adresse

Article reçu le 17 février 2009, accepté le 2 mars 2009

embryonnaires tiennent une place dominante. Il est en effet bien établi que ces cellules, correctement pré-programmées vers une lignée cardiomyogénique, peuvent se différencier en véritables cardiomyocytes après implantation dans des zones d'infarctus et améliorer la fonction ventriculaire gauche. Bien que les problèmes à régler avant d'éventuelles utilisations cliniques restent nombreux, les cellules souches embryonnaires offrent aujourd'hui de réels espoirs en matière de régénération du myocarde.

SUMMARY

Cell therapy is already a clinical reality, having restored function to postinfarct akinetic myocardial scars. Ongoing trials are testing skeletal myoblasts in patients with chronic left ventricular dysfunction, and bone marrow-derived cells are being tried in patients with acute myocardial infarction undergoing concomitant percutaneous revascularization by angioplasty and stenting. While these procedures appear to be safe, their efficacy is uncertain. Indeed, the enthusiasm generated by the first phase I studies has been tempered by the less successful outcomes of recently published randomised controlled phase II trials. At least these studies have the merit of highlighting two major issues — the modest efficiency of cell transfer and the high rate of posttransplantation cell death — which need to be addressed if cell therapy is to hold its promise. Furthermore, it is becoming clear that the plasticity of adult somatic cells is likely to be much more limited than initially thought, and that the generation of new cardiomyocytes capable of ensuring true myocardial regeneration is still elusive. So far the documented effects of cell therapy are mainly due to a paracrine signaling action on the extracellular matrix, angiogenesis, or even recruitment of endogenous cardiac stem cells. Neither skeletal myoblasts nor bone marrow-derived cells meet the criteria required for true myocardial regeneration, i.e. electrical coupling between donor and recipient cells, leading to the formation of a syncytium and allowing the graft to beat in synchrony with the remainder of the heart and, thus, to effectively contribute to its pump function. We must therefore continue to explore other paths, notably using embryonic stem cells. If appropriately precommitted towards a cardiac lineage, these cells can differentiate into cardiomyocytes following engraftment into postinfarct scars, leading to improved left ventricular function. Although several hurdles stand in the way of routine clinical applications, there are serious reasons for hoping that these cells will eventually provide an effective means of repairing diseased myocardial tissue.

Neuf ans après la première greffe intra-myocardique de cellules souches musculaires dans le cœur d'un patient insuffisant cardiaque, il semble approprié de faire un premier bilan de la thérapie cellulaire dans ses indications cardiologiques.

Plusieurs facteurs compliquent cette tâche : le caractère parfois contradictoire des nombreuses publications sur le sujet, l'usage galvaudé de la formule « régénération myocardique » et les faux espoirs qu'il a induits, enfin l'évolution rapide et incessante des connaissances, rançon positive des moyens considérables alloués à la recherche sur la thérapie cellulaire.

On peut toutefois tenter de dresser un état des lieux et il est alors sans doute pertinent de le faire en fonction de l'indication clinique qui a motivé l'administration des cellules.

L'infarctus du myocarde au stade aigu représente la situation qui concentre à ce jour le plus grand nombre d'essais cliniques de thérapie cellulaire. La technique en est aujourd'hui bien standardisée : dans un délai variable (quelques heures à quelques jours) après la revascularisation de l'artère coupable par angioplastie souvent complétée d'une endoprothèse, les cellules mononuclées de la moelle du patient, prélevées par ponction de la crête iliaque, sont injectées dans la zone infarctée qui a été reperfusée.

De la très nombreuse littérature consacrée à cette indication, on peut dégager trois observations principales :

- La technique paraît sûre et ne semble entraîner aucune complication spécifique, notamment rythmique ou ischémique.
- Les études randomisées montrent que, dans l'ensemble, les patients qui ont reçu ces injections intra-coronaires de cellules médullaires ont des fractions d'éjection supérieures à celles des patients assignés aux groupes contrôles (qui n'ont d'ailleurs pas toujours comporté l'injection d'un liquide placebo). Cette augmentation est modeste, de l'ordre de 3 à 5 % et semble-t-il plus nette lorsque la fraction d'éjection initiale était basse. On peut certes s'interroger sur la signification clinique de ces chiffres qui conduisent aujourd'hui certains à penser que la thérapie cellulaire est peu efficace. Encore est-il juste de rappeler que dans le cadre des grands essais pharmacologiques qui ont conduit, sur la base de critères durs de morbi-mortalité, à l'utilisation de drogues telles que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sous-études fonctionnelles ont à l'époque montré des améliorations de la fraction d'éjection qui n'étaient pas supérieures à cet ordre de grandeur. Plus préoccupante peut être est la constatation que les injections intra-coronaires de cellules de moelle ne semblent pas prévenir le remodelage ventriculaire gauche post-infarctus dont on sait pourtant qu'il est un facteur pronostique majeur. Cette observation est d'ailleurs paradoxale car expérimentalement, il est aujourd'hui bien établi que les cellules de moelle n'agissent pas par transformation en cellules cardiaques mais par sécrétion de facteurs de croissance et de cytokines qui activent des voies endogènes cytoprotectrices notamment angiogéniques et anti-apoptotiques [2, 3]. Or tant l'augmentation de l'angiogénèse que la limitation de l'apoptose sont des éléments qui contribuent chez l'animal à réduire le remodelage. Il est possible que des facteurs spécifiques à la situation clinique viennent neutraliser cet effet bénéfique. Trois d'entre eux au moins ont été identifiés : la date du traitement, l'efficacité médiocre du transfert des cellules et l'extrême variabilité de leur fonctionnalité.
- La prise en compte de ces trois facteurs est importante car il existe aujourd'hui des raisons sérieuses de penser qu'elle peut déboucher sur des mesures concrètes permettant d'optimiser le bénéfice fonctionnel de ces greffes cellulaires. La date optimale de l'administration des cellules reste incertaine mais compte tenu du rôle des signaux émis par les tissus, elle joue sans doute un rôle important tant il

est vrai que ces signaux ne seront pas les mêmes quelques heures après l'épisode aigu ou une semaine plus tard. Des essais sont actuellement en cours en Europe et aux Etats-Unis pour tenter de définir le moment auquel l'administration intra-coronaire des cellules a le plus de chance d'être efficace et ce point devrait donc être clarifié dans un avenir assez proche. Les conditions du transfert des cellules posent un problème plus difficile. On sait en effet aujourd'hui qu'après leur administration par cathétérisme, seules 2 % à 3 % d'entre elles persistent dans le myocarde au bout de quelques heures [4]. Des efforts importants sont donc faits pour essayer d'améliorer cette prise de greffe en intervenant soit sur les cellules elles mêmes avant leur injection soit sur le myocarde receveur, l'idée sous-jacente étant de faire surexprimer les facteurs qui interviennent dans l'attraction des cellules circulantes vers les zones ischémiques [5]. Dans la perspective d'une utilisation clinique qui doit nécessairement rester simple et facilement accessible, il faut cependant se méfier de manipulations, notamment génétiques, complexes et à la sécurité parfois incertaine et peut-être privilégier des pistes reposant davantage sur les avancées technologiques telles ce cathéter muni d'une micro-aiguille latérale qui permet des injections non plus intra- mais péri-vasculaires. Le problème de la fonctionnalité des cellules est enfin celui qui reste à ce jour le plus complexe à régler. Comme il a été dit plus haut, on sait en effet que ces cellules agissent par des mécanisme paracrines qui impliquent la sécrétion de diverses cytokines activant des voies endogènes cytoprotectrices. Or, le paradoxe est que la fonctionnalité des cellules de moelle est altérée, de façon variable, chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, c'est à dire précisément chez ceux qui auraient besoin des cellules les plus performantes [6, 7]. Cette fonctionnalité variable explique d'ailleurs sans doute en bonne part les discordances qui existent dans les résultats des séries cliniques. Expérimentalement, on peut tester *ex vivo* la fonctionnalité des cellules de moelle et corriger éventuellement un déficit par un procédé pharmacologique ou génétique. Dans la pratique clinique, une telle approche se heurterait naturellement à de grandes difficultés logistiques qui rendent sa mise en œuvre pour le moins problématique. L'idéal serait donc de disposer de cellules fonctionnellement compétentes, stockées dans une banque et immédiatement disponibles. L'inconvénient majeur de cette approche, scientifiquement logique et économiquement intéressante, est que le caractère nécessairement allogénique des cellules conduirait à des phénomènes de rejet sauf à utiliser des drogues immunosuppressives, ce qui n'est pas réaliste dans un tel contexte. C'est de ces observations que découle principalement l'intérêt porté aux cellules souches mésenchymateuses, qu'elles soient issues de la moelle sanguine ou du tissu adipeux. En effet, ces cellules peuvent être facilement extraites et cultivées en grand nombre, elles sécrètent également des quantités abondantes de cytokines cytoprotectrices mais surtout elles sont créditées d'un « privilège » immunologique qui permettrait leur utilisation dans un contexte allogénique sans pour autant provoquer de réaction de rejet [8]. Leur utilisation clinique dans le contexte de l'infarctus du myocarde a été récemment initiée par une étude menée aux Etats-Unis et qui a comporté

l'injection intraveineuse de ces cellules avec des résultats jugés encourageants mais qui en réalité ne sont guère concluants. En effet, cette administration intraveineuse entraîne sans doute une telle rétention extra-cardiaque (poumon notamment) qu'il n'en arrive pratiquement plus dans les zones ischémiques du myocarde. Une injection intra-coronaire directe paraît dans ces conditions plus satisfaisante mais certains hésitent encore en raison de la taille relativement importante de ces cellules et des phénomènes d'obstruction capillaire qui peuvent résulter de leur administration artérielle coronaire. Il semble néanmoins que ces difficultés puissent être surmontées par un choix approprié de la dose de cellules et l'encadrement de la thérapie cellulaire par un traitement antithrombotique robuste [9]. Il n'est pas douteux qu'il s'agit là d'un champ d'investigations important. S'il est vraiment établi que ces cellules sont immunologiquement tolérées et qu'elles sont injectables en intra-coronaire sans danger, leur utilisation pourrait représenter un réel acquis thérapeutique.

La situation de l'angor réfractaire est proportionnellement plus simple. L'objectif essentiel assigné aux cellules est en effet ici d'augmenter l'angiogénèse et de contribuer ainsi à soulager les symptômes ischémiques chez des patients qui ont épuisé les techniques conventionnelles de revascularisation. De ce point de vue, l'utilisation des cellules de moelle, dont on a déjà dit qu'elles étaient des sources importantes de cytokines angiogéniques paraît tout à fait logique. Plus d'ailleurs que les cellules mononuclées dans leur ensemble, certains progéniteurs endothéliaux (cellules CD34+) ou les cellules souches mésenchymateuses représentent potentiellement de meilleurs candidats pour ce type de thérapie. Le problème de l'administration est également plus simple puisque dans ce contexte chronique les cellules peuvent être administrées directement dans le myocarde par cathétérisme endoventriculaire gauche en s'aidant des systèmes de navigation électro-mécanique qui permettent le repérage des zones ischémiques et nécrosées. Les résultats préliminaires obtenus par une équipe américaine avec cette administration endoventriculaire gauche de progéniteurs CD34+ sont très encourageants et l'on attend maintenant avec impatience la fin de l'essai prospectif randomisé qu'ont initié ces investigateurs pour savoir si les promesses de cette thérapie cellulaire à visée angiogénique seront réellement tenues. Il n'est par ailleurs pas impossible que ces progéniteurs sélectionnés (CD34+ ou CD133+) se révèlent également plus efficaces que les cellules mononuclées non fractionnées utilisées à ce jour dans l'infarctus du myocarde ; des essais en cours devraient clarifier cette question.

A l'opposé, le problème de l'insuffisance cardiaque est infiniment plus complexe. L'objectif, ambitieux et dont nul ne peut dire s'il sera un jour atteint, est en effet de repeupler les zones fibreuses de myocarde par des cellules contractiles susceptibles de s'intégrer fonctionnellement c'est à dire d'établir des connexions électromécaniques avec les cardiomyocytes du receveur telles qu'il y ait une contraction greffon/hôte synchrone et donc une contribution directe des cellules greffées à la contraction cardiaque. A ce jour, force est de reconnaître que cet objectif n'a été atteint ni par les cellules souches musculaires (myoblastes) ni par celles de la moelle.

Les études menées avec les cellules musculaires, administrées par cathéter ou au cours de pontages coronaires, n'ont pas montré d'amélioration significative de la fonction cardiaque même si dans l'essai chirurgical que nous avons conduit (MAGIC), l'injection intra-myocardique directe des myoblastes à la plus forte dose a entraîné une diminution significative du remodelage ventriculaire par rapport au groupe placebo [12]. Les résultats obtenus avec les cellules médullaires dans cette indication sont encore plus décevants [13]. L'explication la plus probable est que les cellules adultes étant incapables de se transformer en cardiomyocytes, elles n'agissent que par des effets paracrines qui, dans ce contexte particulier, sont insuffisants pour entraîner une amélioration significative de la contractilité cardiaque. La conclusion logique est donc qu'une telle amélioration ne pourra être obtenue que si nous sommes en mesure d'implanter des cellules capables de se substituer aux cardiomyocytes perdus. Or, d'un point de vue pratique, le choix est ici limité. Certes, plusieurs études expérimentales ont décrit l'existence d'un réservoir de cellules souches cardiaques. Toutefois leur existence chez l'homme et notamment l'insuffisant cardiaque, est à ce jour plus que douteuse et l'exploitation thérapeutique de ces cellules souches endogènes est à ce jour un vœu pieux. La solution qui semble ici la plus prometteuse est l'emploi de cellules souches embryonnaires. On sait en effet qu'à un stade très précoce ces cellules sont pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent donner naissance à tous les tissus de l'organisme. Au prix d'un traitement désormais mis au point et finalement assez simple, il est donc possible de les orienter dans une voie cardiogénique et de nombreuses études expérimentales montrent aujourd'hui de façon convaincante que l'injection de ces progéniteurs cardiaques dans les zones infarctées entraîne leur réelle différenciation en cardiomyocytes fonctionnellement efficaces [15, 16]. La loi Française (qui sera prochainement rediscutée) autorise depuis 2004 l'évaluation de ces cellules, issues d'embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental, mais auquel est souvent associé le risque de tumeur, notamment par ceux qui pour des raisons éthiques en condamnent l'usage. Il convient ici de souligner que ce risque existe effectivement lorsque les cellules sont utilisées à l'état indifférencié, ce qui naturellement n'a aucune pertinence clinique. En revanche, dès lors qu'elles ont été orientées dans une voie donnée et correctement sélectionnées de manière à éliminer le contingent de cellules qui resterait peu ou pas différencié, ce risque tumoral n'a pas été observé chez l'animal. Ainsi avons-nous pu identifier un marqueur membranaire (SSEA-1 ou CD15) qui caractérise les cellules en voie de différenciation ; l'utilisation d'un anticorps anti-CD15 permet ainsi de sélectionner une population de progéniteurs cardiaques dont l'injection dans des zones d'infarctus, chez le rat ou le primate non humain, permet la différenciation en cardiomyocytes exprimant, notamment, les protéines de jonction inter-cellulaire, sans aucune dérive tumorale. Le facteur limitant majeur est en fait l'immunogénicité de ces dérivés différenciés, encore incomplètement caractérisée, et leur utilisation clinique dans des conditions acceptables dépendra sans doute largement de la capacité à développer des stratégies d'immuno-suppression ou, mieux, d'immuno-modulation permettant d'orienter favorablement le rapport bénéfice-risque [17, 18].

Enfin, dernières arrivées dans ce domaine des cellules souches, les cellules pluripotentes induites suscitent actuellement un intérêt considérable [19, 20]. Il s'agit de cellules adultes souvent cutanées, plus récemment capillaires, qui ont été reprogrammées pour devenir quasiment identiques à des cellules souches embryonnaires, l'avantage principal mis en exergue étant qu'elles n'impliquent pas la destruction d'un embryon (précisons toutefois que la loi Française prévoit qu'en l'absence de projet parental, les embryons surnuméraires doivent de toutes façons être détruits au bout de cinq ans). Ces cellules pluripotentes induites posent toutefois des problèmes importants qui rendent assez peu probables une utilisation clinique à brève échéance : le rendement de cette technique reste encore assez faible ; même si des travaux récents montrent que la transfection rétrovirale des quatre gènes initialement décrits (dont un proto-oncogène) peut être remplacée par des petites molécules, l'inocuité clinique de ces dernières reste à établir ; la stabilité génétique et épigénétique de ces cellules reprogrammées n'est pas non plus complètement caractérisée et la fonctionnalité *in vivo* des cardiomyocytes qui en seraient dérivés ne l'est pas davantage. En réalité, l'avantage majeur que présenteraient ces cellules est qu'elles pourraient être isolées du patient lui même, évitant ainsi les problèmes de rejet inhérents à l'emploi de cellules souches embryonnaires allogéniques. Cette vision quelque peu idyllique d'une médecine personnalisée doit cependant être tempérée en raison des contraintes logistiques et économiques qu'elle implique.

Il est enfin important de souligner que quelle que soit l'efficacité du type cellulaire qui sera en définitive utilisé, il est illusoire d'en espérer un bénéfice réel si l'on est pas capable d'améliorer l'efficacité du transfert des cellules et leur survie après implantation. De ce point de vue, le concept est en train d'évoluer progressivement d'une administration isolée de cellules en suspension vers une stratégie associant aux cellules les éléments du soutien matriciel et vasculaire indispensables à la différenciation et à la survie du greffon cellulaire. De nombreuses approches sont ici possibles qui utilisent des biomatériaux (sur lesquels les cellules sontensemencées ou dans lesquelles elles sont incorporées) et/ou des facteurs inducteurs d'angiogenèse (gènes, protéines ou même autre type cellulaire). Dans le cadre des utilisations chirurgicales qui nous concernent, nous nous sommes ainsi orientées vers des feuilles de cellules souches mésenchymateuses dont la cohérence est assurée par la matrice extra-cellulaire qu'elles ont elles-mêmes secrétée par une phase initiale de culture sur des polymères thermo-sensibles [21]. Les progéniteurs cardiaques issus de cellules souches embryonnaires sont déposés sur ces feuilles, l'hypothèse étant que les cellules souches mésenchymateuses voisines assurent leur support trophique et notamment angiogénique. Ces feuilles composites sensibles sont alors simplement posées sur la zone pathologique du cœur à laquelle elles adhèrent spontanément, sans colle ni suture. Ainsi sont évités les inconvénients de la technique conventionnelle d'injection : distribution aléatoire et peu reproductible des cellules, effraction du tissu myocardique potentiellement arythmogène, apoptose par perte de l'ancrage naturel des cellules à leur matrice [22]. Les premiers résultats expérimentaux obtenus confirment l'intérêt de cette nouvelle approche. Toutes ces tech-

niques ayant pour finalité l'augmentation du nombre de cellules vivantes, il est cependant évident que leur évaluation optimale requiert le développement parallèle de méthodes d'imagerie des cellules souches permettant d'en suivre le devenir *in vivo* et dans ce domaine, aucune n'est aujourd'hui véritablement satisfaisante [23, 24].

Si il y a trente ans devant les résultats plus que décevants de la transplantation cardiaque, la résignation l'avait emporté sur l'enthousiasme, la cyclosporine n'aurait jamais vu le jour et avec elle l'amélioration spectaculaire des résultats de cette intervention qui reste encore dans de nombreux cas salvatrice. Il est permis de penser que la thérapie cellulaire cardiaque en est aujourd'hui à peu près au même stade. Son rejet aujourd'hui par certains est aussi excessif et injustifié que l'a été l'enthousiasme parfois incontrôlé qui a entouré les premiers essais. Même si les résultats cliniques ne sont pas à ce jour spectaculaires, des exemples tirés d'autres domaines de la médecine, en particulier les greffes de moelle et les greffes de peau, indiquent clairement que des cellules peuvent par elles-mêmes avoir des effets thérapeutiques. L'expérience accumulée au cours des dernières années a indiscutablement permis d'identifier les facteurs qui limitent encore les bénéfices de la thérapie cellulaire et donc les pistes de recherche qu'il convient de poursuivre si l'on veut pouvoir régler ces problèmes. Compte tenu des moyens humains et matériels considérables alloués à cette médecine dite régénératrice (mais qui n'en a encore que le nom) il semble raisonnable de penser que la transplantation cellulaire aura un jour sa place au sein de l'arsenal thérapeutique offert aux patients présentant une pathologie cardiaque aiguë ou chronique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MARTIN-RENDON E., BRUNSKILL S.J., HYDE C.J., STANWORTH S.J., MATHUR A., WATT S.M. — Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J*, 2008, 29, 1807-1818.
- [2] KINNAIRD T., STABILE E., BURNETT M.S., LEE C.W., BARR S., FUCHS S. *et al.* — Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote *in vitro* and *in vivo* arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ. Res.*, 2004, 94, 678-685.
- [3] TIMMERS L., LIM SK, ARSLAN F, ARMSTRONG J.S., HOEFER I.E., DOEVENDANS P.A. *et al.* — Reduction of myocardial infarct size by human mesenchymal stem cell conditioned medium. *Stem. Cell Research.*, 2008, 1, 129-137.
- [4] HOFMANN M., WOLLERT K.C., MEYER G.P., MENKE A., ARSENEV L., HERTENSTEIN B. *et al.* — Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation*, 2005, 111, 2198-2202.
- [5] CHAVAKIS E., URBICH C., DIMMELER S. — Homing and engraftment of progenitor cells: A prerequisite for cell therapy. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2008, 45, 514-522.
- [6] KISSEK C.K., LEHMANN R., ASSMUS B., AICHER A., HONOLD J., FISCHER-RASOKAT U. *et al.* — Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, 2341-2349.
- [7] SORRENTINO S.A., BAHLMANN F.H., BESLER C., MULLER M., SCHULZ S., KIRCHNOFF N. *et al.* — Oxidant stress impairs *in vivo* reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from

- patients with type 2 diabetes mellitus: restoration by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation*, 2007, 116, 163-173.
- [8] RYAN J.M., BARRY F.P., MURPHY J.M., MAHON B.P. — Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J. Inflamm. (Lond)*, 2005, 2, 8.
- [9] VALINA C., PINKERNELL K., SONG Y.H., BAI X., SADAT S., CAMPEAU R.J. *et al.* — Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodelling after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 2667-2677.
- [10] KAWAMOTO A., IWASAKI H., KUSANO K., MURAYAMA T., OYAMADA A., SILVER M. *et al.* — CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation*, 2006, 114, 2163-2169.
- [11] LOSORDO D.W., SCHATZ R.A., WHITE C.J., UDELSON J.E., VEERESHWARAYYA V., DURGIN M. *et al.* — Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation*, 2007, 115, 3165-3172.
- [12] MENASCHÉ P.H., ALFIERI O., JANSSENS S., MCKENNA W., REICHENSPURNER H., TRINQUART L. *et al.* — The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) Trial. First randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*, 2008, 117, 1189-1200.
- [13] HENDRIKX M., HENSEN K., CLIJSTERS C., JONGEN H., KONINCKX R., BIJNENS E. *et al.* — Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation*, 2006, 114 (1 Suppl), I101-107.
- [14] POULY J., BRUNEVAL P., MANDET C., PROKSCH S., PEYRARD S., AMREIN C. *et al.* — Cardiac stem cells in the real world. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008, 135, 673-678.
- [15] MENARD C., HAGEGE A.A., AGBULUT O., BARRO M., MORICHETTI M.C., BRASSELET C. *et al.* — Transplantation of cardiac committed mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a preclinical study. *Lancet*, 2005, 366, 1005-1012.
- [16] TOMESCOT A., LESCHIK J., BELLAMY V., DUBOIS G., MESSAS E., BRUNEVAL P. *et al.* — Differentiation *in vivo* of cardiac committed human embryonic stem cells in post-myocardial infarcted rats. *Stem. Cells*, 2007, 25, 2200-2205.
- [17] SWIJNENBURG R.J., SCHREPFER S., GOVAERT J.A., CAO F., RANSOHOFF K., SHEIKH A.Y. *et al.* — Immunosuppressive therapy mitigates immunological rejection of human embryonic stem cell xenografts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2008, 105, 12991-12996.
- [18] CHIDGEY A.P., BOYD R.L. — Immune privilege for stem cells: not as simple as it looked. *Cell Stem. Cell.*, 2008, 3, 357-358.
- [19] OKITA K., NAKAGAWA M., HYENJONG H., ICHISAKA T., YAMANAKA S. — Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science*, 2008, 322, 949-953.
- [20] NARAZAKI G., UOSAKI H., TERANISHI M., OKITA K., KIM B., MATSUOKA S. *et al.* — Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells. *Circulation*, 2008, 118, 498-506.
- [21] MEMON I.A., SAWA Y., FUKUSHIMA N., MATSUMIYA G., MIYAGAWA S., TAKETANI S. *et al.* — Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005, 130, 1333-1341.
- [22] FUKUSHIMA S., VARELA-CARVER A., COPPEN S.R., YAMAHARA K., FELKIN L.E., LEE J. *et al.* — Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation*, 2007, 115, 2254-2261.

- [23] CHANG G.Y., XIE X., WU J.C. — Overview of stem cells and imaging modalities for cardiovascular diseases. *J. Nucl. Cardiol.*, 2006, 13, 554-569.
- [24] TERROVITIS J., STUBER M., YOUSSEF A., PREECE S., LEPPA M., KIZANA E. *et al.* — Magnetic resonance imaging overestimates ferumoxide-labeled stem cell survival after transplantation in the heart. *Circulation*, 2008, 117, 1555-1562.

DISCUSSION

M. Yves GROSGOGEAT

Les cellules mésenchymateuses injectées ont-elles les ultra structures de myocytes authentiques avec cyto-squelette, réticuleur sarcoplasmique, tight-jonctions protéines filamentaires ? Quelles sont leurs propriétés électrophysiologiques ?

Les cellules mésenchymateuses n'ont pas les caractéristiques de cardiomyocytes. En revanche, les progéniteurs cardiaques dérivés de cellules souches embryonnaires finissent après implantation dans les zones d'infarctus de se différencier en cardiomyocytes qui présentent notamment des structures sarcomériques tout à fait typiques. Par ailleurs, les études électrophysiologiques que nous avons menées confirment que l'existence des protéines de jonction identifiées par immunomarquage se traduisent par un couplage fonctionnel entre ces cellules progénitrices et les cardiomyocytes natifs.

M^{me} Monique ADOLPHE

En thérapie cellulaire cardiaque avez-vous fait des essais de traitement par plusieurs types cellulaires puisque le cœur est constitué de plusieurs types (fibroblastes cardiaques et cardiomyocytes par exemple)

Quelques études ont déjà validé l'intérêt de co-transplanter deux types cellulaires différents, l'un d'entre eux étant généralement destiné à assurer le support trophique et notamment angiogénique des cellules co-transplantées. Dans notre expérience par exemple, la co-transplantation de cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires humaines et de cellules souches mésenchymateuses améliore la récupération fonctionnelle par rapport à la transplantation de chaque type cellulaire isolément.

M. Jean SASSARD

Peut-on imaginer d'utiliser les méthodes de la thérapie cellulaire en même temps que les techniques chirurgicales classiques de revascularisation lorsque qu'on s'adresse à un ventricule en mauvais état ?

On peut parfaitement imaginer l'addition de la thérapie cellulaire à des techniques chirurgicales plus conventionnelles et cette association est susceptible d'occuper une place non négligeable dans le traitement des cardiopathies ischémiques. C'est d'ailleurs

ce que nous avons réalisé dans l'essai MAGIC où les cellules souches musculaires ont été injectées dans le myocarde au cours d'intervention de pontages coronaires.

M. Yves CHAPUIS

Le type de sonde intra-coronarienne armée d'aiguilles pénétrant le myocarde ne soulève-t-il pas la même question ?

Le cathéter auquel il est fait allusion permet effectivement une injection non pas intra-mais péri-vasculaire des cellules qui peut s'envisager isolément ou en complément d'une procédure de revascularisation conventionnelle par angioplastie et endoprothèse.

CONCLUSION

Jean-Noël FIESSINGER *

Après le bouleversement de la pathologie infectieuse engendré par les progrès de l'antibiothérapie, la pathologie cardiovasculaire a connu à son tour des avancées majeures. Sur le plan médical des traitements efficaces de l'hypertension artérielle ont été mis à la disposition des médecins, l'aspirine est devenue la base de la prévention des accidents artériels thrombotiques, les statines ont bouleversé le pronostic de la maladie athéromateuse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion outre leur rôle antihypertenseur se sont révélés des protecteurs de la paroi artérielle. La chirurgie cardiaque et la chirurgie vasculaire, domaines où les équipes françaises furent souvent pionnières, ont fait des progrès fulgurants et plus récemment les techniques endovasculaires : angioplasties, stents, endoprothèses couvertes constituent une alternative à la chirurgie. Après tant d'avancées, les médecins et les malades ont parfois l'impression d'être arrivés au bout des ressources thérapeutiques : le nombre d'insuffisants cardiaques sans possibilité de revascularisation augmente, le diabète, l'insuffisance rénale, multiplient les patients avec une ischémie critique des membres inférieurs.

Ce sentiment d'impuissance explique l'enthousiasme de la communauté médicale lorsque l'hypothèse d'un recours à des cellules souches totipotentes ou pluripotentes a fait naître l'espoir d'une régénération du lit vasculaire. C'est la raison pour laquelle l'Académie nationale de médecine a souhaité faire le point sur la question : ou en est la prise en charge des maladies cardiovasculaires par la thérapie cellulaire et quelles en sont les perspectives ?

Mais sous le terme de cellules souches sont regroupées des cellules différentes, d'origines différentes, de potentialités différentes. Les trois intervenants ont bien montré la complexité des cellules souches : cellules somatiques reprogrammées au début de leur analyse, précurseurs de cellules endothéliales d'origine médullaire ou de sang du cordon ombilical, cellules mésenchymateuses totipotentes du cordon. Autant de populations cellulaires, autant de particularités et probablement de potentialités. Mais comme souvent aujourd'hui, aux difficultés scientifiques viennent s'ajouter les questions éthiques avec la création de la première banque française de cordon « Eurocord » et les débats que suscite la potentialité de conserver le cordon d'un nouveau-né pour traiter ses maladies futures.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Encore faut-il que ces nouvelles approches thérapeutiques démontrent leur efficacité : on ne peut qu'être gré aux intervenants d'avoir clairement montré les limites voire l'échec relatif des premières tentatives thérapeutiques que ce soit dans l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou l'ischémie critique des membres inférieurs. Mais ils ont su aussi proposer de nouvelles pistes utilisant mieux les cellules mises à leur disposition, laissant ainsi ouvert l'espoir d'une avancée réelle chez ces patients actuellement en échec thérapeutique.

Séance dédiée à la Gestation pour Autrui (GPA)

INFORMATION

Évolution des techniques de l'assistance médicale à la procréation (AMP)

MOTS-CLÉS : TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION. INFERTILITE. FÉCONDEMENT IN VITRO

Evolution of assisted reproductive technologies

KEY-WORDS (Index medicus) : REPRODUCTIVE TECHNIQUES, ASSISTED. INFERTILITY. FERTILIZATION IN VITRO

Pierre JOUANNET *

RÉSUMÉ

Quand la fertilité ne peut s'exprimer naturellement ou quand aucun traitement ne peut la restaurer si elle est défaillante, un geste technique médical peut être proposé pour favoriser la rencontre des gamètes, la fécondation et le développement embryonnaire. Les premières interventions médicales connues dans le domaine datent de la fin du XVIII^e siècle quand les premières inséminations artificielles ont été réalisées avec le sperme du conjoint, créant une séparation entre sexualité et procréation. À la fin du XIX^e siècle, le recours aux spermatozoïdes d'un tiers donneur a été à l'origine d'une rupture supplémentaire, en dissociant la composante génétique des autres éléments constituant la filiation. Dans la seconde moitié du XX^e siècle, les possibilités médicales d'assister la procréation ont connu un développement spectaculaire grâce à deux progrès technologiques majeurs, la congélation cellulaire et la fécondation in-vitro (FIV). La première naissance d'un enfant conçu à partir de spermatozoïdes, ayant été congelés préalablement, date de 1953 et celle d'un enfant issu d'une FIV date de 1978. Les possibilités techniques se sont ensuite multipliées pour répondre de manière adaptée aux différentes situations d'infertilité. C'est ainsi par exemple que la fécondation par injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI) a permis de résoudre de nombreux cas de stérilité masculine à partir de 1992. Dans la période la plus récente, la convergence des innovations en Biologie de la Reproduction et en Génétique humaine a permis de dépister des anomalies chromosomiques ou géniques sur l'embryon avant la nidation. L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) n'a plus alors pour seul but de se substituer à une infertilité mais permet d'éviter la naissance d'un enfant atteint d'une pathologie. Si les nouvelles possibilités techniques augmentent la variété et la complexité

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Laboratoire de Biologie de la Reproduction-CECOS, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

Tirés à part : Professeur Pierre JOUANNET, même adresse

des options offertes aux couples infertiles, elles sont quelquefois aussi utilisées pour répondre à des indications sociales, par exemple l'aide à la procréation de femmes seules ou de couples homosexuels, comme c'est le cas dans certains pays alors que d'autres restent réservés sur cette extension du champ de l'AMP. Ces nouvelles techniques conduisent donc à faire évoluer la vision que l'on peut avoir de la reproduction humaine, des nouvelles formes de parentalités sous jacentes et des conséquences que cela peut produire sur l'ensemble de la société.

SUMMARY

When natural conception is impossible and the underlying problem cannot be treated, medical intervention can reproduce the steps necessary for fertilization and early embryo development. The first known medical action in the field of human reproduction took place at the end of the 18th century, in the form of artificial insemination with the husband's semen, thus dissociating sexual intercourse from procreation. A further upheaval occurred at the end of the 19th century, with the use of donor sperm, separating the notions of genetic descent and parenthood. In the second half of the 20th century, medically assisted procreation saw two major technological advances, namely gamete freezing and in vitro fertilization (IVF). The first child conceived with frozen-thawed sperm was born in 1953, and the first IVF baby in 1978. Fertilization by intracytoplasmic sperm injection (ICSI), first developed in 1992, can overcome many causes of male infertility. The convergence of reproductive biology and genetics has now opened up the possibility of screening for chromosome and gene defects in the embryo, prior to implantation. Thus, assisted reproductive technologies (ART) not only serve as a substitute for natural conception but can also avoid the birth of a disabled child. While new technologies continue to extend the available options for infertile couples, they also have the potential to help single women and homosexual couples to have children. These practices are currently only accepted in certain countries. Overall, these new medical technologies have contributed to changing our conception of human reproduction, opening up new paradigms of parenthood and raising new challenges for society.

Se perpétuer à travers les générations suivantes est le dessein de toutes les espèces et des individus qui les composent. Si la fertilité est donc un sujet qui appartient à l'intimité de chacun, il nous concerne tous.

L'espèce humaine est peu fertile puisque 20 à 25 % seulement des femmes souhaitant un enfant deviennent enceintes naturellement lors de chaque cycle sexuel. Si dans la plupart des cas, la patience permettra à la fertilité de s'exprimer, certains couples sont totalement stériles ou présentent des altérations si importantes des fonctions génitales que leur capacité de procréer naturellement est extrêmement diminuée ou inexistante.

Malheureusement, l'état des connaissances en matière de reproduction normale et pathologique est si faible que les possibilités thérapeutiques sont très limitées. Souvent la stérilité est liée à des événements qui se sont produits pendant la vie embryon-fœtale et qui ont perturbé irréversiblement le développement des gonades sans correction possible à l'âge adulte.

Confrontés à des difficultés de procréation, depuis leur origine, les être humains ont su trouver des solutions, quelquefois même organisées par les coutumes de la collectivité dans laquelle ils vivaient, et qui avaient généralement pour but de leur assurer la poursuite de leur lignée.

L'époque récente est marquée par la médicalisation de la procréation, médicalisation qui a pour but de la limiter ou au contraire de la promouvoir. L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) cherche, dans la mesure de son possible, à créer un embryon susceptible de se développer *in-utero* pour donner naissance à un enfant en bonne santé quand la procréation naturelle est impossible ou dangereuse. En pratique, l'AMP implique toujours un traitement *in-vitro* d'un ou de plusieurs des éléments cellulaires participant à la conception. Trois niveaux d'intervention sont possibles, le traitement peut concerner soit les spermatozoïdes uniquement, la fécondation se produisant alors *in-utero*, soit la fécondation quand elle est réalisée *in-vitro* au laboratoire, soit enfin les embryons qui peuvent être cultivés jusqu'au stade blastocyste, stade à partir duquel leur développement nécessite une nidation dans la paroi de l'utérus.

Les techniques d'AMP sont nombreuses et sont de nature et de finalité variées. Il peut s'agir soit de rapprocher les gamètes pour favoriser la formation d'un embryon soit de conserver les éléments cellulaires pour permettre leur utilisation ultérieure soit de modifier ou de sélectionner gamètes ou embryons afin d'augmenter l'efficacité des techniques ou de favoriser la naissance d'un enfant en bonne santé. Enfin il est possible de substituer les gamètes et les embryons manquant par ceux de tiers donneurs.

RAPPROCHER

Les premières interventions médicales étaient très limitées. Il s'agissait de faciliter l'accès des spermatozoïdes aux voies génitales féminines en cas de dysfonction sexuelle. C'est ainsi qu'à la fin du XVIII^e siècle, John Hunter a conseillé à un homme souffrant d'hypospadias de recueillir le sperme au moment de l'éjaculation et de le placer dans le vagin de sa femme qui est devenue enceinte (figure 1). Cette intervention médicale répondait au souhait de pouvoir avoir un enfant mais séparait l'acte sexuel et l'acte de procréation, comme ce fut très clairement formulé dès 1803 par M.A. Thouret rapportant « ... *une expérience des deux sexes mais sans leur approche* » [cité dans 1]. Cette dissociation de la sexualité et de la procréation, refusée par l'Église, est la base commune à toutes les techniques d'AMP qui ont été développées par la suite.

Au cours du XIX^e siècle, la pratique de l'insémination artificielle s'est progressivement étendue, plus souvent pour compenser des difficultés sexuelles que pour traiter une infertilité. Cependant en 1866, James Marion Sims a introduit un chapitre sur l'insémination artificielle dans le livre qu'il a publié sur la stérilité et qui a longtemps fait référence. En France, quelques excès professionnels ont cependant conduit les

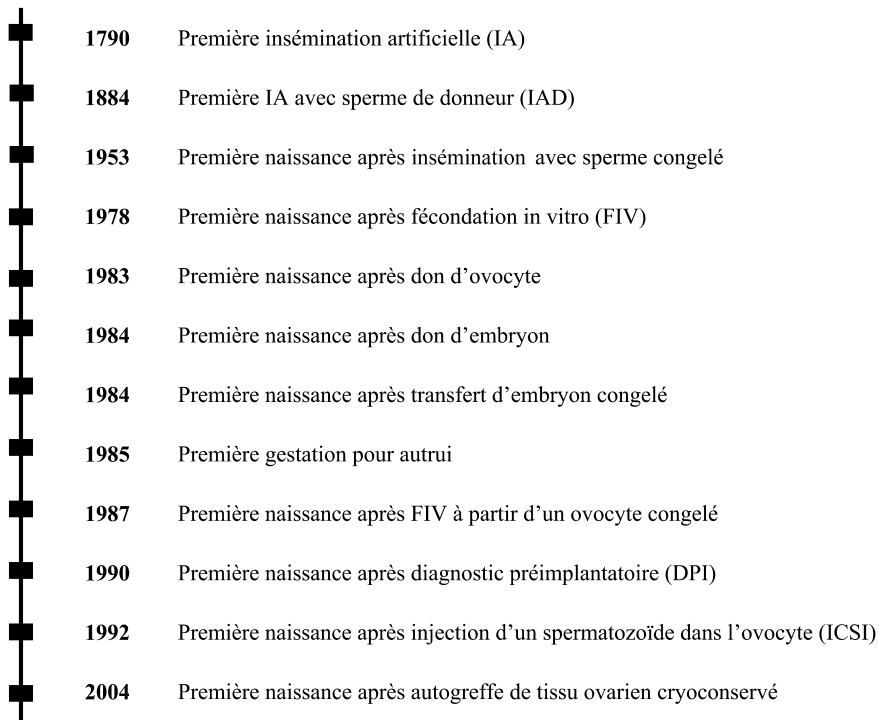


FIG. 1. — Les principales dates ayant marquées l'évolution de l'Assistance Médicale à la Procréation

autorités médicales à exprimer des réticences à la fin du XIX^e siècle et l'Église catholique a prononcé une condamnation formelle en 1897 [1].

Une nouvelle étape majeure fut franchie au cours de la seconde moitié du XX^e siècle quand Robert Edwards et Patrick Steptoe réalisèrent les premières fécondations in-vitro (FIV) dans l'espèce humaine [2] qui conduisirent en 1978 à la naissance de Louise Brown, première enfant conçue grâce à cette technique [3]. La FIV offrait de nouveaux espoirs, notamment pour les femmes atteintes de stérilité tubaire, mais les premières applications cliniques furent lentes à se mettre en place. Grâce à l'action de quelques équipes pionnières localisées au Royaume-Uni, mais aussi en Australie, en France et aux USA, des procédures et des protocoles standardisés et efficaces furent développés. La maîtrise des traitements inducteurs d'ovulation permettant d'obtenir un nombre élevé d'ovocytes matures et fécondables contribua grandement à améliorer les taux de grossesse et a surtout permis d'organiser efficacement l'activité. Pendant les années 1980 les centres pratiquant la FIV se multiplièrent dans la plupart des pays du monde.

La FIV ne permettait cependant pas de résoudre tous les problèmes de stérilité dans la mesure où elle exigeait qu'un nombre relativement important de spermatozoïdes fonctionnels soient placés autour de l'ovocyte. En effet, lors de la FIV l'interaction

gamétique conduisant à la formation de l'embryon implique que soient accomplis tous les événements cellulaires et moléculaires de la fécondation tels qu'ils se déroulent dans la trompe *in-vivo*. En cas de spermatogénèse déficiente ou d'immaturité gamétique, les aptitudes fécondantes des spermatozoïdes sont souvent très altérées et la fécondation échoue, que ce soit *in-vivo* ou *in-vitro*. Cet inconvénient fut résolu en 1992 quand l'équipe d'André Van Steirteghem démontra que la micro injection d'un spermatozoïde directement dans l'ovocyte (ICSI = Intra cytoplasmic sperm injection) permettait d'activer ce dernier, d'obtenir des embryons se développant normalement et la naissance d'enfants avec la même efficacité que la FIV habituelle [4]. Cette technique a été à l'origine d'un bond extraordinaire pour la prise en charge de la stérilité masculine. Cependant son caractère très invasif et l'absence d'expérimentation animale préalable suffisante suscitèrent une inquiétude légitime sur son innocuité. Bien que le recul ne soit pas encore très important, toutes les évaluations faites à ce jour sont relativement rassurantes et montrent que les risques liés à la technique d'ICSI ne sont apparemment pas supérieurs à ceux des autres techniques d'AMP. En fait, plus que la technique elle-même, c'est l'utilisation de gamètes provenant d'une spermatogénèse altérée, et eux-mêmes potentiellement porteurs d'anomalies génétiques, qui représente le risque le plus important pour la santé des enfants.

CONSERVER

Les premières expériences cherchant à congeler des spermatozoïdes humains datent de 1938 mais la technique n'était pas très efficace. Après la seconde guerre mondiale, une évolution technologique a joué un grand rôle, en Angleterre Ernest John Christopher Polge et ses collaborateurs ont découvert en 1949, que le glycérol possédait des propriétés cryoprotectrices très intéressantes pour préserver la fonction des spermatozoïdes congelés [5]. La technique fut rapidement appliquée de manière extensive en médecine vétérinaire pour organiser la reproduction d'animaux d'élevage comme les bovins. Elle fut ensuite utilisée dans l'espèce humaine et la première naissance consécutive à une insémination avec spermatozoïdes préalablement congelés fut rapportée par RG Bunge et JK Sherman en 1953 [6]. Les premières banques de sperme médicales ont été organisées à partir des années 1970. Elles avaient pour but de préserver la fertilité potentielle d'hommes recevant des traitements gonadotoxiques, généralement anti-cancéreux, ou d'hommes ayant recours à la vasectomie dans un but contraceptif. Surtout la congélation du sperme a permis de rationaliser la pratique des inséminations artificielles avec sperme de donneur. Elle facilite l'organisation de l'accueil des donneurs, le traitement de leur sperme et la réalisation des actes médicaux et de sécurité sanitaire imposés par le don. La congélation permet enfin de séparer ces actes liés au don de l'utilisation des spermatozoïdes qui peut être assurée à d'autres moments et en d'autres lieux.

Quand la technique de FIV fut cliniquement et efficacement appliquée, il se révéla très vite que tous les embryons créés ne pouvaient être transférés dans l'utérus sinon

au prix de grossesses multiples aux conséquences quelquefois dramatiques. Dès 1972, DG Wittingham et ses collaborateurs avaient montré qu'il était possible d'obtenir la naissance de souriceaux après transfert d'embryons qui avaient été préalablement congelés [7]. Des résultats similaires ont été rapidement obtenus avec d'autres modèles animaux. Les embryons de toutes les espèces de mammifères ayant des propriétés physico-chimiques très proches, la technique devait pouvoir s'appliquer relativement facilement aux embryons humains fécondés *in-vitro*. Le premier enfant issu d'un transfert d'embryon qui avait été congelé précédemment naquit en Australie en 1984 [8].

La congélation ovocytaire ne fut pas aussi simple à réaliser. En effet, l'ovocyte est une cellule très volumineuse chargée en eau et donc très sensible à la cristallisation et aux importantes variations osmotiques se produisant au moment de la congélation et de la décongélation. Surtout, le noyau de l'ovocyte mature obtenu au moment de l'ovulation est bloqué en métaphase de deuxième division de méiose. A ce stade, le fuseau mitotique peut être désorganisé au moment de la congélation avec des conséquences délétères sur l'état chromosomique de l'embryon. En 1977 DG Wittingham avait obtenu la naissance de souriceaux à partir d'ovocytes congelés [9] et dans l'espèce humaine, le premier enfant conçu dans les mêmes conditions est né en 1987 [10]. Cependant la technique s'est révélée peu efficace et donc difficilement applicable, notamment pour préserver la fertilité des jeunes femmes quand elle est menacée. Récemment, des techniques de congélation ultra rapides des ovocytes par vitrification ont été proposées mais elles sont encore au stade de leur évaluation.

Plus récemment, la congélation de fragments d'ovaires contenant des ovocytes immatures et dont le noyau est au stade de vésicule germinale a été proposée. Cette approche, qui a aussi l'intérêt de pouvoir être utilisée avant la puberté, implique que le tissu ovarien cryo-conservé soit ensuite remplacé par autogreffe chez la femme pour restaurer la fertilité. Une première naissance a été obtenue selon cette méthode en 2004 [11] mais les résultats sont encore très aléatoires. Une autre possibilité serait de reproduire la folliculogénèse et la maturation des ovocytes *in-vitro*, ces derniers pouvant alors être fécondés *in-vitro* selon la technique habituelle. Cette dernière technique est encore au stade expérimental et n'a été appliquée avec succès que par une seule équipe uniquement chez la souris.

MODIFIER OU SÉLECTIONNER

Disposant des gamètes et des embryons au laboratoire, il est envisageable de les analyser et/ou d'agir sur eux pour améliorer les chances de conception et de développement, pour identifier des pathologies dont on ne souhaite pas la transmission ou pour corriger des dysfonctionnements afin de permettre la naissance d'enfants en bonne santé. Quand la FIV a été mise au point avec des ovocytes humains, très vite on a cherché à la réaliser à partir d'ovocytes maturés *in-vitro* comme dans d'autres espèces [12]. Ensuite on a cherché à corriger des altérations

ovocytaires y compris par des techniques très invasives. Par exemple en 1997, le transfert de cytoplasme ovocytaire anucléé dans les ovocytes apparemment déficients d'une femme stérile a conduit à la naissance d'un enfant [13]. Cette technique a ensuite été proposée pour prévenir la transmission de pathologies mitochondriales mais son utilisation clinique a été freinée après l'apparition d'aneuploïdie des chromosomes sexuels chez les enfants. Chez l'homme, les spermatozoïdes prélevés directement dans les testicules sont immatures et sont parfois inefficaces pour créer des embryons se développant normalement à terme. Le traitement in-vitro des spermatozoïdes par de la pentoxyfilline, qui augmente l'AMPc intracellulaire, améliore leur fonctionnalité et les résultats de l'ICSI [14].

Il a aussi été proposé de trier les spermatozoïdes porteurs du chromosome X et du chromosome Y par cytométrie en flux en utilisant des marqueurs fluorescents de l'ADN. Il est possible de modifier significativement le sex-ratio à la naissance quand les spermatozoïdes ainsi sélectionnés sont inséminés. Cette technique peut-être utilisée pour prévenir la transmission de pathologies liées au sexe mais elle est aussi utilisée dans certains centres américains pour des raisons de convenance [15].

Aujourd'hui, les possibilités d'agir sur les gamètes ou d'identifier précisément ceux qui permettraient d'améliorer de manière importante les résultats des AMPs restent encore très limitées. Par contre des progrès significatifs ont été réalisés sur les embryons. En 1990, Alan Handyside et ses collaborateurs ont démontré qu'il était possible de prélever des blastomères sur l'embryon au troisième jour de son développement sans altérer ses capacités de développement ultérieur [16]. L'analyse chromosomique ou génique des blastomères prélevés permet de réaliser un diagnostic préimplantatoire afin d'éviter le transfert et le développement d'embryons atteints de pathologies graves. Cette technique complexe est devenue une pratique courante dans de nombreux pays.

SUBSTITUER

Remplacer la semence de l'homme stérile par celle d'un homme fertile pour procréer est une démarche très ancienne qui s'est toujours pratiquée en dehors de tout contexte médical. La première intervention médicale connue dans le domaine est celle de William Pancoast, médecin de Philadelphie, qui a pratiqué avec succès, en 1884, la première insémination artificielle avec le sperme d'un donneur (un de ses étudiants) pour résoudre l'infertilité d'un de ses patients. Pendant la première moitié du xx^e siècle, la pratique de l'insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD) s'est poursuivie occasionnellement mais surtout de manière clandestine et n'a donc fait l'objet d'aucune évaluation. Alors que l'IAD suscitait toujours autant de réserves et d'oppositions morales, elle a été sortie de la clandestinité dans les années 1970 par les médecins qui se sont intéressés à la stérilité masculine. En France, c'est Georges David qui, en créant les Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme (CECOS), a proposé en 1973 une organisation rationnelle de cette activité

en milieu hospitalier et selon des critères garantissant les meilleures conditions sur le plan médical et sanitaire mais aussi éthique.

De manière similaire quand la technique de FIV fut mise au point, il devint possible d'aider des couples à devenir parents en utilisant les ovocytes d'une donneuse ou en accueillant les embryons préalablement conçus par un autre couple, ce qui fut fait pour la première fois en 1983 et 1984 [17, 18]. Peu de temps après, en 1985, naquit le premier enfant dont le développement *in-utero* avait été assuré par une autre femme [19]. Ainsi non seulement les couples souffrant d'une stérilité due à une pathologie gamétique ou gonadique mais aussi les femmes atteintes de stérilité utérine purent procréer grâce à l'aide d'un tiers.

QUELLES ÉVOLUTIONS DANS L'AVENIR ?

Depuis plus de trente ans, les techniques d'AMP se sont multipliées et diversifiées pour résoudre au mieux les différentes situations rencontrées par les hommes et les femmes souhaitant devenir parents malgré leur infertilité. Aujourd'hui, La première préoccupation de la plupart des biologistes et des médecins qui les prennent en charge est d'améliorer l'efficacité et l'innocuité des méthodes existantes et de les simplifier en diminuant les contraintes qu'elles imposent. Il s'agit avant tout d'alléger les traitements utilisés pour obtenir les ovocytes nécessaires à l'AMP et surtout de diminuer l'incidence des grossesses multiples [20]. Cet objectif sera notamment atteint par l'augmentation des capacités d'identification des spermatozoïdes, des ovocytes et des embryons offrant les meilleures chances de développement pour former un enfant en bonne santé. Si des progrès sont encore à faire dans ce domaine, ils ne sont possibles que si les gonades produisent des gamètes, même très partiellement. Si ce n'est pas le cas, la différenciation et la maturation des cellules germinales, par exemple par la maîtrise *in vitro* des différentes étapes de la folliculogénèse et de la spermatogénèse, devraient permettre de résoudre certaines stérilités aujourd'hui inaccessibles à l'AMP. Demain, il sera peut-être aussi possible de créer des gamètes par la différenciation de cellules germinales primordiales obtenues à partir de cellules souches embryonnaires, elles mêmes créées par transfert du noyau d'une cellule somatique de la personne stérile dans un ovocyte énucléé, comme le suggèrent quelques résultats expérimentaux obtenus chez la souris. Cette perspective, qui suscite par ailleurs d'importantes questions éthiques, est cependant loin d'être assurée tant les difficultés techniques et scientifiques à résoudre sont nombreuses.

À plus court terme, les principales interrogations sur la médicalisation de la procréation vont plutôt concerner l'extension des champs d'application des méthodes d'AMP existantes comme par exemple l'aide à la procréation de femmes seules ou de couples homosexuels. Ceci est déjà fait dans plusieurs pays proches de la France et a pour conséquences de placer le médecin devant de nouvelles responsabilités puisqu'il doit répondre à des indications sociales et non plus seulement médicales.

En faisant évoluer l'appréhension de la reproduction humaine et en donnant forme aux nouvelles parentalités qu'elles autorisent, ces nouvelles techniques conduisent donc à s'interroger sur les conséquences que cela peut produire sur l'ensemble de la société.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DAVID G. — L'insémination artificielle et le système CECOS. In *l'Insémination artificielle*, (Masson, Paris), 1990.
- [2] EDWARDS R.G., BAVISTER B.D., STEPTOE P.C. — Early stages of fertilization *in vitro* of human oocytes matured *in vitro*. *Nature*, 1969, 221, 6632-6635.
- [3] STEPTOE P.C. and EDWARDS R.G. — Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2, 1978, 366.
- [4] PALERMO G., JORIS H., DEVROEY P., VAN STEIRTEGHEM A.C. — Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 1992, 340, 17-18.
- [5] POLGE C., SMITH A.U., PARKES A.S. — Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*, 1949, 164, 166.
- [6] BUNGE R.G., SHERMAN J.K. — Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa, *Nature*, 1953, 172, 767-768.
- [7] WHITTINGHAM D.G., LEIBO S.P., MAZUR P. — Survival of mouse embryos frozen to -196° and -269° C, *Science*, 1972, 178, 411-414.
- [8] TROUNSON A., MOHR L. — Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight cell embryo, *Nature*, 1983, 305, 707-709.
- [9] WHITTINGHAM D.G., Fertilization *in vitro* and development to term of unfertilized mouse oocytes previously stored at -196° C. *J. Reprod. Fert.*, 1977, 49, 89-94.
- [10] CHEN C. — Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1, 1986, 884-886.
- [11] DONNEZ J., DOMANS M.M., DEMYLLE D., JADOUL P., PIRARD C., SQUIFFELT J. et al. — Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissues. *Lancet*, 2004, 364, 1405-1410.
- [12] VEECK L.L., WORTHAM J.W. JR, WITMYER J., SANDOW B.A. ACOSTA A.A., GARCIA J.E. et al. — Maturation and fertilization of morphological immature human oocytes in a program of *in vitro* fertilization. *Fertil. Steril.* 1983, 39, 594-602.
- [13] COHEN J., SCOTT R., SCHIMMEL T., LEVRON J., WILLADSEN — Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet*, 1997, 350, 186-187.
- [14] KOVACIC B., VLASAVLJEVIC V., RELJIC M. — Clinical use of pentoxifyline for activation of immotile testicular sperm before ICSI in patients with azoospermia. *J Androl*, 2006, 27, 45-52.
- [15] FUGGER E.F., BLACK S.H., KEYVANFAR K, SCHULMAN J.D. — Births of normal daughters after microsort sperm separation and intra uterine insemination, *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.* 1998, 13, 2367-2370.
- [16] HANDYSIDE A.H., KONTO-GIANNI E.H., HARDY K, WINSTON R.M. — Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*, 1990, 344, 768-770.
- [17] BOSTER J.E., BUSTILLO M., THORNEY-CROFT I.M., SIMON J.A., BOYERSS P., MARSHALL J.R. et al. — Non surgical transfer of *in vitro* fertilized donated ova to five infertile women: Report of two pregnancies. *Lancet*, 1983, 2, 223-224.

- [18] LUTJEN P., TROUNSON A., LEETON J., FINDLAY J., WOOD C., RENOU P. — The establishment and maintenance of pregnancy using *in vitro* fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure, *Nature*, 1984, 307, 174-175.
- [19] UTIAN W.H., SHEEAN L., GOLDFARB J.M., KIWI R. — Successful pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer from an infertile woman to a surrogate. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 1351-1352.
- [20] JOUANNET P. — La procréation médicalisée en France, état des lieux et perspectives. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, 192, 117-132.

RAPPORT 09-05

Au nom d'un groupe de travail***

La gestation pour autrui

MOTS-CLÉS : FÉCONDATION IN VITRO. MÈRES PORTEUSES. TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION. BIOÉTHIQUE.

Gestational surrogacy

KEY-WORDS (Index medicus) : FERTILIZATION IN VITRO. SURROGATE MOTHERS. REPRODUCTIVE TECHNIQUES, ASSISTED. BIOETHICS.

Roger HENRION * et Claudine BERGOIGNAN-ESPER **

RÉSUMÉ

Après avoir défini la gestation pour autrui et distingué les cas où la femme n'est que gestatrice et ceux où elle est à la fois gestatrice et génitrice, les auteurs font la synthèse de l'analyse des législations étrangères, du contenu des auditions devant le groupe de travail, et de la littérature. Ils dégagent des arguments pour une levée de la prohibition et des arguments contre. Les arguments pour sont : — l'infertilité par absence d'utérus, congénitale ou consécutive à une hystérectomie ou à la destruction fonctionnelle de l'utérus, aux échecs répétés de fécondation in vitro, l'existence de maladies mettant en jeu la vie de la mère au cours d'une grossesse ; — la perception de cette infertilité et l'impossibilité d'y faire face ressentie comme une injustice ; — l'absence de toute alternative thérapeutique ; — la difficulté d'adopter et le fait que l'enfant n'est pas alors issu des gènes des parents adoptants ; — le recours actuel à la GPA à l'étranger très onéreuse, discriminatoire et laissant l'enfant dans une très difficile situation juridique à son retour en France ; — les résultats observés qui sont, dans l'ensemble, plutôt satisfaisants. Les arguments contre sont : — l'interdiction de la commercialisation du corps humain ; — un éventuel asservissement de la femme ; — l'ébranlement de la valeur symbolique de la maternité ; — les risques physiques et psychiques que l'on fait courir à la femme ; — les risques physiques et psychiques que l'on fait courir à l'enfant ; — les risques pour le couple de la gestatrice et pour la fratrie ; — les risques pour le couple d'accueil ; — les risques de dérives ; — les aspects

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*** Constitué de : Membres participants : M^{mes} BERGOIGNAN-ESPER, HERMANGE, RETHORE, MM. CHAPUIS, DAVID, HENRION, JOUANNET, MILLIEZ, SUREAU, VERT. Invité : M. GOLSE.

financiers. Deux cas particuliers sont envisagés : celui où la gestatrice est aussi la mère biologique et celui où la gestatrice est choisie dans la famille. En conséquence, l'Académie nationale de médecine considère que la GPA déborde les missions de la médecine, interpelle avant tout la société et relève prioritairement de la responsabilité du législateur. En revanche, elle considère qu'il lui appartient d'apporter tous les éléments d'appréciation touchant aux complications que pourrait entraîner une éventuelle reconnaissance législative. Elle remarque que les risques physiques et psychiques à court et long terme sont encore mal évalués et recommande que, dans le cas où le législateur serait conduit à autoriser la GPA, celle-ci soit assortie d'une démarche d'évaluation des risques rigoureuse, objective, contradictoire et strictement encadrée.

SUMMARY

After defining surrogate pregnancy and distinguishing cases in which the surrogate mother simply bears the child from those in which she is also the egg donor, the authors summarize foreign legislation in this area, together with the task force auditions and the literature. They list arguments for and against removing the current ban on surrogate motherhood. Arguments for include: — infertility due to the lack of a uterus, either congenitally or following hysterectomy, or to functional destruction of the uterus, repeated failure of in vitro fertilization, and the existence of a disorder that would threatening the future mother's life if she became pregnant ; — perception of this infertility and the resulting suffering as an injustice ; — the lack of alternative solutions ; — the difficulties of adoption, and the fact that the adopted child does not carry the genes of the adopting parents ; — the current recourse to surrogate mothers abroad, which is costly and discriminatory and leaves the child in a difficult legal situation on its return to France ; — the generally satisfactory observed outcomes. Arguments against include: — the ban on financial exploitation of the human body ; — possible exploitation of the surrogate mother ; — the risk of undermining the symbolic value of maternity ; — psychological and physical risks for the surrogate mother ; — psychological and physical risks for the child ; — risks for the surrogate mother's couple and her other children ; — risks for the infertile couple ; — the risk of abuse ; and — financial issues. Two particular cases are envisaged: that in which the surrogate mother is also the biological mother, and that in which the surrogate mother is a member of the family. The French National Academy of Medicine considers that surrogate pregnancy is not only a medical matter but one that raises questions for society as a whole and should be dealt with principally by the legislator. In contrast, the Academy considers that it is within its remit to consider the possible complications that might ensue if this practice were to be legalized. The Academy points out that the long-term mental and physical risks are poorly assessed and recommends that, if surrogate pregnancy were to be legalized, the risks should be strictly evaluated, both objectively and transparently, and the practice should be strictly controlled.

INTRODUCTION

La Gestation pour autrui (GPA), jusqu'alors interdite en France, mais pratiquée de puis plusieurs décennies dans certains pays étrangers, est l'objet d'un débat social de plus en plus intense à l'approche de la révision de la loi de Bioéthique. La

démarche de GPA se situe sur un terrain différent des autres modes d'assistance médicale à la procréation. Ce n'est pas un progrès scientifique. C'est un changement complet et inédit de relations humaines.

Tout en reconnaissant qu'il appartient par définition au seul corps législatif de se prononcer sur une évolution des dispositions actuelles qui prohibent cette pratique, l'Académie nationale de Médecine estime qu'elle ne peut se dispenser de donner son avis sur les aspects relevant de sa compétence, à savoir les enjeux médicaux, aussi bien physiques que psychologiques. C'est la raison et la finalité de ce rapport.

DÉFINITION

Le terme de « Gestation pour autrui » caractérise le fait pour une femme de porter un enfant pour le compte d'un couple qui en a assuré le projet et la conception et à qui il sera remis après sa naissance. Différentes expressions sont employées pour désigner la femme concernée par la GPA : gestatrice, mère porteuse, mère de naissance, mère gestante, mère gestationnelle, mère de substitution... Il en est de même pour le couple : couple accueillant ou d'accueil, couple d'intention, couple demandeur, couple intentionnel, couple commanditaire... Pour une bonne rédaction, seules les expressions suivantes ont été retenues dans le présent rapport : **gestatrice et couple d'intention.**

Le terme de GPA recouvre plusieurs situations différentes :

- la conception de l'enfant résulte d'une Fécondation *in vitro* (FIV) des gamètes du couple d'intention, suivie du transfert chez la gestatrice ; le couple d'intention est dans la situation de parents génétiques de l'enfant ;
- la conception de l'enfant résulte d'une FIV (ou d'une insémination) utilisant les spermatozoïdes du partenaire du couple d'intention et les ovocytes de la gestatrice, suivie du transfert chez la gestatrice ; la gestatrice est à la fois « génétique » et « porteuse » ; le couple d'intention n'a qu'un lien génétique partiel avec l'enfant, par le partenaire géniteur ;
- la conception de l'enfant résulte de la FIV utilisant un ovocyte provenant d'une donneuse fécondé par les spermatozoïdes du partenaire du couple intentionnel, suivie du transfert chez la gestatrice, ou bien, situation en miroir, résulte de la fécondation de l'ovocyte de la mère d'intention par des spermatozoïdes provenant d'un donneur ; le couple d'intention n'a ici aussi qu'un lien génétique partiel avec l'enfant ;
- la conception de l'enfant résulte d'une FIV utilisant un double don de gamètes, spermatozoïdes d'un donneur et ovocytes d'une donneuse, suivie du transfert chez la gestatrice ; le couple d'intention n'a ici aucun lien génétique avec l'enfant.

Cette diversité de situations peut évidemment avoir de possibles retentissements, à l'avenir, sur les liens familiaux.

Par simplification et parce que c'est aussi la situation la plus fréquente nous aurons principalement en vue la situation n° 1, d'autres situations seront abordées dans la section 7.

En fait, il convient de distinguer deux situations aux conséquences bien différentes : celle où la femme, uniquement gestatrice, prête son utérus et celle où elle à la fois gestatrice et génitrice.

SITUATION LÉGISLATIVE ET JURISPRUDENTIELLE ACTUELLE

À l'étranger, la situation est contrastée

Plusieurs situations sont à distinguer. Les éléments les plus significatifs sont les suivants [1].

Un bon nombre de pays prohibent expressément la GPA. Il en est ainsi de l'Allemagne, de l'Espagne, de l'Italie, du Portugal, de la Norvège, de la Suède et de la Suisse où des lois en prévoient l'interdiction.

D'autres pays ne disposent pas de tels textes. La GPA est alors pratiquée en dehors de tout cadre juridique, sans que les conséquences essentielles en matière de filiation puissent être parfaitement réglées. Ce sont la Belgique et le Danemark. Dans le même sens, la pratique médicale néerlandaise reconnaît la GPA, mais pas le droit civil.

Deux pays reconnaissent et autorisent dans les textes la GPA, le Royaume-Uni et la Grèce.

Le Royaume-Uni (lois de 1985, 1990 et 2008) prévoit de manière indirecte la GPA. Il est précisé par les textes que les conventions de GPA ne sont pas exécutoires : la gestatrice est toujours la mère légale de l'enfant, et ce n'est qu'ensuite, avec son accord, que la filiation peut être modifiée. Il est interdit aux intermédiaires de recevoir une rémunération. L'état civil est aménagé, en ce sens que la loi permet aux parents intentionnels de demander au tribunal une décision les déclarant parents. La décision de justice est inscrite dans un registre spécial et un nouvel acte de naissance est dressé qui indique pour mère légale la mère d'intention. Son mari est présumé être le père. La gestatrice ne peut pas consentir à donner l'enfant pendant les six premières semaines. Le transfert ne se fait qu'après un délai de six mois. L'un des membres du couple d'intention doit être domicilié au Royaume-Uni.

La législation grecque [2] diffère quelque peu de la loi britannique. Les actes juridiques (convention, consentements écrits...) anticipent sur la naissance, et la décision du juge également. C'est la mère d'intention qui est réputée comme étant la mère légale. « *Il y a donc ici rupture avec le modèle traditionnel occidental qui désigne comme mère celle qui accouche de l'enfant. L'évènement de l'accouchement est ici court-circuité par une fiction qui en attribue le produit à une autre femme* ». Le contrôle judiciaire intervient avant que l'embryon puisse être implanté. Le consentement du mari de la gestatrice est requis. Toute contestation du lien de filiation est irrecevable sauf si elle est exercée dans les six mois après la naissance par la mère présumée et si l'enfant a été conçu avec l'un de ses ovocytes en violation de la loi. La GPA est réservée aux personnes domiciliées en Grèce. Cette législation est considérée par beaucoup comme étant la plus aboutie et la plus satisfaisante.

La distinction entre ces deux dernières législations est très importante. Dans la première, c'est la gestatrice qui prend toutes les décisions au cours de la grossesse et lors de la naissance ; dans la seconde, c'est le couple d'intention.

Aux États-Unis, pays pionnier dans ce domaine, les États ont sur le sujet des législations variées allant de la prohibition avec sanction à une totale ouverture y compris aux ressortissants d'autres États et à des non ressortissants des USA [3]. Il existe quelques États (une minorité) qui acceptent la GPA. La Californie, où le premier cas de GPA a eu lieu dès 1970, est l'un de ceux-là. Notamment les parents d'intention, ayant un lien génétique avec l'enfant, peuvent avant la naissance par gestatrice, obtenir une décision judiciaire leur attribuant la filiation.

En France, la prohibition est absolue

La loi et la jurisprudence interdisent la GPA.

La loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain (première loi dite de bioéthique) a inscrit dans le code civil l'interdiction de la GPA. L'article 16-7 dispose en effet : « *Toute convention portant sur la gestation pour le compte d'autrui est nulle* ». Le code pénal, dans son article 227-12 sanctionne de un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende « *le fait de s'entremettre entre une personne ou un couple désireux d'accueillir un enfant et une femme acceptant de porter en elle cet enfant en vue de leur remettre* ». « *Lorsque ces faits ont été commis à titre habituel ou dans un but lucratif, les peines sont portées au double* ».

La Cour de Cassation, avant toute législation, a condamné la pratique de convention liée à la gestation pour autrui. Elle a annulé l'association Alma Mater car elle avait pour objet « *de faciliter la solution des problèmes qui se posent aux couples dont la femme est stérile, désireux d'accueillir un enfant à leur foyer et aux « mères porteuses* » [4]. Par la suite, sur la base d'un arrêt de principe rendu le 31 mai 1991 [5], elle a toujours écarté la procédure d'adoption dans un tel cas : « *La maternité pour autrui, dont le caractère illicite se déduit des principes généraux du Code civil et aujourd'hui de son article 16-7, réalise un détournement de l'adoption....* » [6].

Un arrêt rendu par la cour d'appel de Paris le 25 octobre 2007 a relancé le débat [7]. Une GPA a été réalisée en Californie selon les lois de cet État. Les parents intentionnels sont français et vivent en France. La mère porteuse a mis au monde en Californie deux enfants issus d'une fécondation *in vitro*. La Cour Suprême de Californie a définitivement conféré au couple français la qualité de mère et père de ces enfants. Le ministère public, à l'occasion de la transcription sur les registres d'état civil français de ces naissances, en demande l'annulation, décision dont il saisit par la suite le tribunal de grande instance de Créteil, lequel, par jugement, la déclare irrecevable. Dans sa décision du 25 octobre 2005, la cour d'appel de Paris confirmait le jugement de première instance en déclarant que la demande du ministère public est irrecevable. Elle indiquait « *qu'au demeurant la non transcription des actes de naissance aurait des conséquences contraires à l'intérêt supérieur des enfants qui, au regard du droit français, se verraient privés d'état civil indiquant leur lien de filiation, y compris à l'égard de leur père biologique* ». Cette décision, sur pourvoi formé par le parquet, a donné lieu à l'arrêt de la Cour de cassation en date du 17 décembre 2008 [8]. La décision d'appel est annulée avec renvoi devant la cour d'appel de Paris autrement composée. La motivation est essentielle puisqu'elle confirme la position antérieure de la juridiction suprême sur l'irrégularité de la

démarche : « ...*Qu'en se déterminant par ces motifs, alors qu'il ressort de ses propres constatations que les énonciations inscrites sur les actes d'état civil ne pouvaient résulter que d'une convention portant sur la gestation pour autrui, de sorte que le ministère public justifiait d'un intérêt à agir en nullité des transcriptions, la cour d'appel a violé les textes susvisés* ».

Cette procédure n'a pas manqué de relancer le débat autour de la GPA. Les enfants nés par ce procédé à l'étranger sont menacés de rester juridiquement orphelins en France.

LES CONNAISSANCES ACTUELLES CONCERNANT LES ASPECTS MÉDICAUX

La situation est différente selon les nations concernées. Elle est par ailleurs très évolutive, comme nous allons le voir à propos des Etats-Unis où cette activité est de plus en plus gérée selon des règles de marché.

Aux U.S.A.

Cette nation a été la première et reste la première, au plan quantitatif, à s'engager dans cette pratique. La GPA y a connu deux périodes en fonction de l'essor des techniques d'AMP.

Avant l'apparition de la FIV, la GPA reposait sur l'insémination avec le sperme du partenaire du couple, plus exceptionnellement avec le sperme d'un donneur. La gestatrice avait donc obligatoirement un lien génétique avec l'enfant. La simplicité de l'acte technique a eu comme conséquence un développement non contrôlé et non étudié. On ne dispose donc pratiquement d'aucune donnée médicale sur cette période.

Le recours à la FIV dans les années 80 [9] a permis de rompre ce lien en permettant le recours aux gamètes du couple d'intention, ou plus rarement à des gamètes de donneur que ce soit sperme ou ovocytes, pour pallier une défaillance du couple d'intention. De ce fait la participation de la gestatrice a été réduite au « prêt » de son utérus.

Avec l'apparition de la GPA à la suite d'une FIV, on aurait pu espérer une meilleure connaissance des pratiques, de leurs résultats et surtout de leurs éventuelles complications. Cet espoir de disposer d'études médicales conformes aux exigences modernes ne s'est malheureusement pas réalisé. Les publications sont restées rares, limitées au mieux à de courtes séries ne dépassant pas la centaine et ne répondant pas à des critères permettant une comparaison, encore moins une méta-analyse. Nous nous contenterons d'en citer quelques-unes parmi les plus notables.

Tout d'abord celle de l'équipe pionnière de Goldfarb [10]. Portant sur 112 couples et se limitant aux aspects purement techniques, elle met en évidence trois données : — un taux de grossesses et de naissances d'enfants vivants sensiblement équivalent à ceux obtenus en FIV classique ; — une différence dans le nombre d'ovocytes recueillis chez les mères génitrices, plus élevé dans les cas d'absence congénitale d'utérus que dans les cas d'hystérectomie, différence attribuée aux perturbations de la vascularisation des ovaires dues à l'hystérectomie ; — l'absence de complications.

La deuxième série retenue, celle de Parkinson [11], porte sur 95 GPA. Elle apporte des données plus détaillées, dont on peut retenir : - le taux relativement élevé des embryons transférés : en moyenne 4,1, mais allant jusqu'à 5 et même 6 ; — en conséquence, un taux élevé de grossesses multiples : 55 % des naissances dont 7,7 % de triplés, malgré le recours à une réduction embryonnaire dans 5,2 % des cas ; — la notable proportion des poids de naissance inférieurs à 2 500g : 29,6 % dans les grossesses doubles et 33,3 % dans les grossesses triples ; — le taux élevé de césariennes : 21,3 % dans les grossesses simples, 59,3 % dans les grossesses multiples ; — des complications notables : une rupture utérine ayant nécessité une hystérectomie, et une hospitalisation en soins intensifs pour des durées de 4 à 30 jours chez 18 % des enfants ; — en revanche, sont à souligner : pour les gestantes, une moindre survenue de diabète ou d'hypertension que dans les FIV simples, et l'absence de dépression du postpartum ; pour les enfants, un taux de malformations équivalent à celui observé dans les FIV simples.

La troisième étude, celle de Serafini [12], est plus particulièrement centrée sur les enfants et leur devenir à court terme, deux ans. Elle confirme les aspects favorables concernant le taux de malformations qui ne dépasserait pas celui observé après FIV. Elle apporte de plus un élément favorable quelque peu surprenant : un poids de naissance pour les jumeaux et triplets issus de GPA, plus élevé que celui observé dans la FIV simple. Elle signale toutefois un retard du langage, surtout pour les enfants nés de grossesses multiples, mais avec une régression au cours de la seconde année. Cette publication se termine sur la nécessité de conduire des études sur toutes ces grossesses afin d'obtenir une meilleure connaissance dans un but préventif.

Bien qu'elle soit très limitée par son effectif, dix cas seulement, il nous semble nécessaire de faire état d'une quatrième étude américaine, celle de Duffy [13], car elle rapporte deux cas de complications sévères, survenus chez la gestante. Dans le premier cas, la gestatrice était une femme de 39 ans, sœur de la mère d'intention, pour laquelle elle avait déjà mené à terme une grossesse terminée par une césarienne. Dans la seconde grossesse, trois embryons avaient été transférés, entraînant une grossesse triple. Un début de travail à 29 semaines a obligé à une nouvelle césarienne donnant naissance à des triplets de très petit poids, 1 333g, 1 295g et 1 100g, dont un est mort rapidement. Une hémorragie importante du post partum a nécessité une hystérectomie d'urgence confirmant l'existence d'un placenta accreta. Dans les suites est survenu un accident vasculaire cérébral laissant comme séquelle une cécité. Le second cas concernait une gestatrice, apparentée également avec la mère d'intention, ayant eu précédemment trois grossesses normales. Au cours de la césarienne effectuée à terme pour une dystocie sur un enfant de 4 000g, est découverte une rupture utérine entraînant une hystérectomie. L'enfant réanimé présente dans les suites une infirmité motrice grave.

À ces séries centrées principalement sur les aspects somatiques, il convient d'ajouter le travail très important de Cicarelli et Beckman [14] qui apporte une synthèse de la littérature portant sur les aspects psychologiques de cette pratique. Cette synthèse repose sur l'analyse des vingt-sept études publiées de 1983 à 2003. Elle porte principalement sur les gestatrices et concerne : — leurs caractéristiques psychologiques ; — leurs motivations ; — leur opinion sur le vécu de la grossesse et des suites ; — leurs rapports avec le couple d'intention ; — le retentissement de leur initiative sur leur environnement familial et social. Par ailleurs, un nombre plus réduit de travaux porte sur les couples d'intention (au passage est notée leur

appartenance en moyenne à une classe sociale plus aisée que celle des gestatrices). Ce très intéressant travail insiste à plusieurs reprises sur le caractère très limité, en nombre de cas comme en problématiques abordées, des études recensées. Il souligne en particulier qu'il a été impossible de trouver une seule étude portant sur le développement psychologique et social des enfants ainsi conçus. Dans leur conclusion, après avoir pointé les insuffisances de connaissance mises en évidence par leur analyse, les auteurs fixent comme un objectif impératif le développement d'études sur l'avenir des enfants, non seulement ceux conçus par GPA mais aussi ceux de la fratrie issus de la Gestatrice.

En somme, qu'il s'agisse des aspects somatiques, en particulier des risques médicaux ou des aspects psychologiques avec les conséquences sur la deuxième génération, aussi bien sur les enfants ainsi conçus que sur ceux de la gestatrice, le manque de données exploitables est non seulement déplorable, mais inquiétant. Il est déplorable de la part de la nation qui a été leader dans ce domaine. Il est inquiétant parce que ce non-dit est couvert par un tintamarre médiatique qui laisse penser aux couples en quête d'une solution à leur infertilité d'origine utérine que ce problème est bien maîtrisé, tant dans ses risques immédiats que dans ses conséquences lointaines.

Comment expliquer une telle situation dont l'ampleur est illustrée par une seule constatation : l'impossibilité aujourd'hui de connaître le nombre de GPA réalisé depuis l'introduction de la FIV, de même que le nombre de GPA réalisé annuellement. Cette situation serait-elle imputable à une défaillance du corps médical des USA ? On serait au premier abord tenté par une telle interprétation. Mais ce serait oublier le climat dans lequel s'est développée, au cours des deux ou trois dernières décennies, cette activité si particulière. Il ne peut être mieux illustré que par la terminologie médiatique qui recouvre maintenant cette activité : « Baby business » [15] ou encore « Baby market » voire « Baby industry » [16]. **La maîtrise du secteur a totalement échappé au corps médical au profit d'une nouvelle classe d'intervenants, les « surrogacy agency », agences privées** souvent dirigées à l'origine par des femmes passées elles-mêmes par l'expérience personnelle d'une GPA. De la même manière se sont développées des structures privées gérant les dons de gamètes.

Dans de telles conditions, les soucis spécifiquement médicaux fondés sur une analyse des pratiques et une évaluation des risques, ont été éclipsés au profit de la recherche du rendement financier qui privilégie la communication dans le seul but d'un élargissement de la clientèle. Une communication qui n'a plus rien à voir avec une information médicale objective [17, 18].

Au Royaume-Uni

À la situation américaine bien regrettable s'oppose la situation anglaise. Certes, les publications concernant les aspects techniques et les risques somatiques sont rares, mais la démarche en matière de suivi psycho-sociologique est exemplaire.

Dans la première catégorie, il convient de citer le travail de Brinsden [19]. Il porte sur une série de 37 couples pris en charge dans la Bourn Hall Clinic, où la première GPA a été pratiquée par R. Edwards et P. Steptoe en 1987. La particularité de cette série tient d'une part aux exigences de la sélection des couples demandeurs et des volontaires pour conduire une GPA, d'autre part à une limitation du nombre des embryons transférés, n'excédant pas deux. Dans ces conditions, le taux de

naissance par grossesse était compris entre 34 et 39 %. L'auteur émet un avis très favorable concernant cette pratique tout en soulignant la nécessité de larges études évaluant l'avenir des enfants à long terme.

C'est cette démarche de suivi d'une cohorte qu'a entreprise avec une méthodologie particulièrement rigoureuse l'équipe de S. Golombok. Elle a analysé les rapports entre les multiples participants d'une GPA et organisé le suivi longitudinal d'une cohorte comportant trois groupes où la procréation était artificielle : par don de sperme, don d'ovocyte et GPA, et un quatrième, formant un échantillon témoin, où la procréation était naturelle. Un bilan a été publié successivement après un an [20], deux ans [21] et trois ans de suivi [22]. Cette démarche a mis en évidence des données importantes : — des interactions parents-enfants plus étroites dans les différentes situations de procréations artificielles que dans les familles « naturelles » ; — aucune différence dans les tests psychologiques entre les enfants conçus par GPA et ceux des autres catégories ; — une plus forte proportion de parents ayant amorcé la révélation aux enfants des modalités de leur conception en cas de GPA que dans les cas de dons de gamètes ; — le maintien de relations de bonne qualité avec la gestatrice. On peut considérer ces constatations comme étant de bon augure pour l'avenir. Mais il est clair qu'il faudra attendre la période de l'adolescence, avec ses remises en cause des relations parents-enfants, pour avoir une idée plus précise.

La démarche de l'équipe de S. Golombok est remarquable dans son souci de quantification des données psychologiques de même que dans la constitution de groupes de comparaison. Toutefois la série est limitée et la participation fondée sur le volontariat. Pour avoir une plus grande valeur l'étude devrait porter sur la totalité des cas pris en charge.

Si les données à court terme semblent satisfaisantes, les interrogations quant à l'avenir restent entières. Ces interrogations ont été renforcées récemment par une publication canadienne [23] citant quelques déclarations spontanées sur leur « blog » de jeunes ayant été conçus par GPA. Elle révèle une grande souffrance du fait d'avoir été l'objet d'un don qui pour eux est vécu comme un abandon de la part de la gestatrice. On ne peut évidemment pas tirer partie de tels cas isolés, mais ils ne font que renforcer le besoin d'études longitudinales, seules capables de répondre pertinemment aux questions en suspens.

Il est évident qu'en l'absence d'une recherche conduite d'une manière rigoureuse et à une dimension temporelle à la mesure de cette interférence entre deux générations, on restera dans l'impossibilité de mesurer les différentes implications et conséquences d'une situation aussi complexe que celle réalisée par la GPA.

LES ARGUMENTS POUR UNE LEVÉE DE LA PROHIBITION

Ils proviennent de l'analyse de la littérature et du contenu des auditions devant le groupe de travail.

La gestation pour autrui, recours en cas d'infertilité d'origine utérine

C'est la seule possibilité offerte à une femme qui, bien qu'ayant fait le deuil de la grossesse, n'a pas fait celui de devenir la mère d'un enfant porteur de ses propres gènes.

La première indication de la gestation pour autrui pourrait être l'absence d'utérus, d'origine congénitale ou accidentelle.

L'absence d'utérus d'origine congénitale

L'absence congénitale d'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin appelée **syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)** atteint environ une femme pour 4 500 [24], soit environ 200 par an.

Elle est soit isolée (MRKH de type I), soit associée à d'autres malformations (type II ou mullerian duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic somite dysplasia, MURCS) dont les plus fréquentes sont rénales (rein ectopique, agénésie rénale unilatérale) et osseuses (scoliose, soudure des vertèbres cervicales ou lombaires)

Au plan clinique, ce syndrome se révèle à l'adolescence, le plus souvent entre 16 et 18 ans, soit par une aménorrhée primaire sans aucun autre trouble, les caractères sexuels secondaires, seins et pilosité, étant normalement développés, soit par l'impossibilité toujours très mal vécue d'avoir des rapports sexuels normaux. Les ovaires sont présents, d'aspect normal et fonctionnent normalement comme en témoignent la courbe thermique, l'échographie, les dosages hormonaux et la coelioscopie. Toutefois, ils peuvent être en situation haute dans le bassin, au-dessus des vaisseaux iliaques, ce qui peut rendre plus difficile le prélèvement d'ovocytes. Le caryotype est normal.

La majorité des cas semble être sporadique, mais des cas familiaux ont été signalés, ce qui évoque un mécanisme génétique qui fait l'objet de recherches très actives, notamment dans le Programme sur les aplasie mullériennes (PRAM). L'origine du syndrome est vraisemblablement polygénique et les recherches ont déjà mis en évidence des délétions au niveau des chromosomes 22, 4, et 17. L'hypothèse d'une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et expression variable a récemment été émise (Morel). La conclusion pratique est **qu'un conseil génétique doit être envisagé devant tout syndrome de Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser.**

D'autre part, le syndrome MRKH semble devoir être distingué de deux autres syndromes très proches :

- Le syndrome *WNT4*, du nom du gène du développement en cause, dont le phénotype est très voisin, qui est associé à une hyperandrogénie ;
- L'aplasie des dérivés mullériens, associée à une dysgénésie gonadique, dans laquelle le caryotype présente des anomalies à type de mosaïque siégeant sur les chromosomes sexuels.

L'ablation de l'utérus

L'hystérectomie est faite le plus souvent en urgence pour sauver la vie d'une femme ayant **une hémorragie très abondante de la délivrance**, éventualité qui se produirait dans un pour mille grossesses environ [25], soit 700 à 800 cas par an en France. Mais, l'hystérectomie, surtout chez une primipare, n'est faite qu'après échec des traitements médicamenteux, des techniques chirurgicales conservant l'utérus (ligatures vasculaires, plicature ou compression par capitonnage des parois utérines) ou d'une embolisation artérielle. Une autre indication est la **rupture utérine** au cours de laquelle l'enfant peut mourir ou l'existence d'un **placenta praevia accreta**, dans lequel les villosités choriales s'incrudent dans le segment inférieur, voire **percreta**,

dans lequel les villosités traversent le segment inférieur et se fichent dans le muscle de la vessie, rendant l'intervention particulièrement difficile. Ces deux éventualités, exceptionnelles autrefois, sont devenues plus fréquentes avec l'augmentation du nombre de césariennes.

L'hystérectomie d'hémostase est habituellement interannexielle, les ovaires et les trompes étant conservés et les connexions vasculaires ovariennes préservées. Certains auteurs [10] ont cependant remarqué que les femmes ayant une absence congénitale de l'utérus répondaient souvent mieux à l'induction de l'ovulation que celles ayant subi une hystérectomie. L'urgence dans laquelle se déroulent fréquemment ces hystérectomies peut expliquer que l'opérateur n'ait pas comme premier souci le respect la vascularisation ovarienne.

Les hémorragies du post-partum survenant dans les huit à dix jours après l'accouchement sont beaucoup plus rares tout en ayant parfois le même caractère d'urgence. Un traitement médical bien conduit évite habituellement l'ablation de l'utérus.

Une autre indication est *l'ablation de l'utérus pour cancer*, soit dans l'enfance ou l'adolescence (sarcome de l'utérus, tumeurs malignes de l'ovaire), soit à l'âge adulte (cancer de l'endomètre, cancer du col). Il est étonnant de constater que, dans une étude de Peter Brinsden [19], en 2003, les antécédents de cancers sont la cause la plus fréquente de gestation pour autrui. On assiste depuis quelques années, d'une part au rajeunissement de l'apparition de certains cancers, d'autre part au retard de plus en plus marqué de l'âge de la première grossesse ou à une grossesse tardive à la suite d'un remariage. Aux Etats-Unis, environ 50 % des treize mille nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont apparus avant 35 ans [26].

Très rares, et beaucoup plus rares qu'aux Etats-Unis, sont, en France, les hystérectomies faites pour ménorragies. Quant aux hystérectomies pour infections utérines étendues au petit bassin et au péritoine, observées autrefois après les avortements provoqués ou les accouchements, elles sont devenues exceptionnelles.

La deuxième indication serait l'existence d'anomalies fonctionnelles sévères de l'utérus.

Ces anomalies peuvent résulter de la présence de malformations utérines, d'anomalies liées à la prise de diéthylstilbestrol (DES) ou à des synéchies traumatiques.

Les malformations utérines : hypoplasie utérine, utérus unicorne, entre autres, entraînent une stérilité ou des avortements à répétition.

Le diéthylstilbestrol (distilbène) a été prescrit pendant la grossesse pour prévenir les avortements spontanés, à partir de l'année 1948 et jusqu'à la fin des années 70, avec un pic de consommation entre 1965 et 1975. On a découvert qu'il pouvait provoquer chez les filles des mères traitées des modifications importantes de forme et de volume de la cavité utérine [27, 28]. Par ordre de fréquence décroissante, il s'agit d'utérus hypoplasique en forme de T, d'utérus hypotrophique, d'utérus à bords déchiquetés avec des diverticules, des strictions et des dilatations, des synéchies. On peut estimer à 80 000 le nombre de filles qui ont été concernées en France. Néanmoins nombre d'entre elles ont pu ou pourront procréer. Par ailleurs, les conséquences de cette thérapeutique intempestive contrindiquée devraient disparaître à partir de 2010.

Ces anomalies sont à l'origine de stérilité essentiellement par difficulté de nidation de l'embryon, de grossesses extra-utérines, d'avortements spontanés à répétition, d'accouchements prématurés, de placenta accreta [29]. L'hystéroplastie d'agrandissement visant à agrandir la cavité, est une intervention chirurgicale délicate qui nécessite une grande expérience en hystéroscopie opératoire et dont les résultats sont parfois grevés de complications obstétricales dramatiques.

Les synéchies traumatiques succèdent à des curetages après avortements spontanés, dans les suites de couches ou, plus rarement, à des aspirations pour interruptions volontaires de grossesse. L'abrasion de la muqueuse utérine aboutit à un accolement des deux parois de l'utérus qui peut aller jusqu'à la disparition totale de la cavité, appelé syndrome d'Asherman. Leur fréquence est difficile à évaluer. On retrouve des synéchies dans 3,8 % des hystéroscopies faites pour stérilité secondaire et 5 % dans celles faites pour avortements à répétition [30]. Le traitement par hystéroscopie n'est pas toujours satisfaisant et dépend, en partie, de l'importance des lésions.

Les risques de rupture utérine seraient une **troisième indication** qu'elles soient dues à une intervention antérieure ayant ouvert largement la cavité de l'utérus comme une myomectomie, à un antécédent de rupture utérine ou de placenta praevia accreta.

Les antécédents d'avortements spontanés à répétition, de grossesses extra-utérines à répétition, d'échecs répétés de fécondation in vitro après un parcours long et semé d'embûches, constitueraient une **quatrième indication**, d'autant plus que les parents ont atteint un âge où l'adoption devient plus difficile.

Les maladies mettant en jeu la vie de la mère au cours de la grossesse seraient une autre **éventuelle indication**, devenue exceptionnelle, qu'il s'agisse d'une hypertension artérielle grave, d'un diabète avec rétinopathie, d'une insuffisance rénale sévère, entre autres. A vrai dire, on peut s'interroger sur le bien-fondé du recours à une gestation pour autrui chez une femme gravement malade.

En résumé : La liste des situations susceptibles de justifier le recours à la gestation pour autrui établie ci-dessus n'est ni exhaustive, ni limitative. Des indications disparaîtront, d'autres pourraient devenir plus fréquentes. Cependant, pour autant que soit admise la gestation pour autrui, certaines seraient incontestables telles l'absence d'utérus et la destruction fonctionnelle d'une grande partie de celui-ci, d'autres ne seraient que relatives et devraient être appréciées par des gynécologues obstétriciens expérimentés.

Par ailleurs, il existe des situations dans lesquelles un don d'ovocytes pourrait être nécessaire :

- dans le Syndrome MRKH, s'il existe des cas familiaux, si tel est l'avis du généticien ou si la situation des ovaires ne permet pas un prélèvement d'ovocytes
- dans le syndrome d'aplasie des dérivés müllériens, voisin du MRKH, en raison de la dysgénésie gonadique associée ;
- dans certaines hystérectomies dans lesquelles la circulation ovarienne a été lésée et dont les ovaires répondent mal à la stimulation ;
- dans les antécédents de cancer en raison des séquelles de chimiothérapie ou de radiothérapie ayant entraîné une diminution ou une destruction des follicules primordiaux et une fibrose ovarienne.

L'infertilité d'origine utérine est perçue comme une souffrance et une injustice

La situation d'infertilité est toujours **une souffrance**. Elle aboutit souvent pour les couples à des troubles de la sexualité, à une marginalisation familiale, un isolement, une perte d'estime de soi, une blessure narcissique et, en définitive, parfois à une séparation du couple. Nombre de femmes culpabilisent.

A cette souffrance s'ajoute, dans les cas d'infertilité d'origine utérine, un **sentiment d'injustice**. D'une part, parce que leur fonction ovarienne étant le plus souvent normale, nombre de ces jeunes femmes ne se considèrent pas comme stériles. D'autre part, parce que l'on déploie toute une gamme de traitements pour toutes les autres formes de stérilité, même si les résultats sont loin d'être toujours satisfaisants, alors que la stérilité d'origine utérine reste la seule forme de stérilité irrémédiable à ce jour en France.

Enfin, parce qu'aujourd'hui, dans les pays occidentaux, les couples supportent de plus en plus mal l'absence de traitement de l'infertilité, tant s'est imposée l'idée d'une maîtrise complète de la procréation.

L'absence d'alternatives thérapeutiques

Dans une approche théorique du problème, la transplantation d'utérus pourrait être imaginée comme solution alternative à la gestation pour autrui quand les femmes souhaitent procréer alors qu'elles n'ont pas d'utérus fonctionnel.

Indépendamment des questions éthiques, les questions médicales à résoudre concernent la technique chirurgicale et la vascularisation de l'organe greffé y compris en cas de grossesse, les modalités de conditionnement et de préservation de l'organe et sa résistance à l'ischémie, les risques obstétricaux d'une gestation après greffe et la toxicité éventuelle pour l'enfant des traitements immunosuppresseurs qui devraient être utilisés pendant la grossesse.

Les résultats acquis chez l'animal indiquent que la transplantation chirurgicale avec revascularisation satisfaisante de l'utérus greffé semble réalisable chez la femme.

Resterait à s'assurer que l'organe greffé pourrait supporter les modifications, notamment vasculaires, inhérentes à la grossesse.

Une seule transplantation d'utérus entreprise dans l'espèce humaine a été rapportée dans la littérature [31]. Elle a été réalisée en Arabie Saoudite chez une femme de 26 ans. Après un premier épisode de rejet au 9^e jour, au 99^e jour post-transplantation, des signes de nécrose utérine sont apparus avec thrombose vasculaire qui ont conduit à une hystérectomie.

Par ailleurs, les résultats acquis chez les femmes pour lesquelles d'autres organes avaient été greffés suggèrent que les grossesses menées dans ces circonstances sont de toute façon à haut risque obstétrical [32]. Surtout, les résultats acquis ne permettent pas de conclure actuellement à l'innocuité pour l'enfant, que ce soit à court comme à long terme, des traitements immunosuppresseurs qui devraient être administrés pendant la grossesse.

Enfin, les contraintes et les risques de ces traitements conduiraient à envisager une hystérectomie après que la grossesse désirée aura été menée à terme. Il convient de s'interroger sur la légitimité d'une transplantation de cet organe alors qu'aucun

pronostic vital n'est en jeu et qu'il existe d'autres moyens pour que les femmes stériles concernées puissent devenir mères.

Dans l'avenir, la reconstruction d'un utérus à partir de cellules souches ou de fragments tissulaires serait-elle envisageable ? Récemment il a été montré qu'il était possible de construire un vagin complet et apparemment fonctionnel chez la lapine à partir de petits fragments de tissu autologue développés sur des structures polymères [33]. Une approche similaire, si elle est envisagée pour l'utérus dans un but de gestation, serait aussi complexe qu'aléatoire du fait des modifications extraordinaires que connaît cet organe durant la grossesse.

La difficulté de la procédure d'adoption

L'adoption est une démarche dont la difficulté s'accroît. En France, les données chiffrées sont les suivantes

- les demandes annuelles d'adoption sont de 28 000 (parents disposant de l'agrément et en attente de pouvoir adopter) ;
- 4 000 enfants sont adoptés chaque année, venant tant de France que de l'étranger ;
- 800 enfants sont adoptables annuellement en France alors que 2 100 sont placés de manière durable.

Il y a ainsi un déséquilibre entre le nombre de parents ou futurs parents ayant abouti dans la démarche d'agrément, et le nombre d'enfants qui sont réellement adoptés

Si l'adoption internationale a augmenté de 1980 à 1990, elle est maintenant en recul, probablement en raison d'une moralisation (chute de 20 % en deux ans, de 2005 à 2007), même si apparaît une amorce d'amélioration. Par ailleurs le risque d'enfants « à particularités » (enfants malades, handicapés ou mal formés) existe.

Les pouvoirs publics, à la suite du Rapport remis au Président de la République par J.M. Colombani, ont annoncé en août 2008 vouloir simplifier les démarches des familles et relancer les procédures d'adoption [34].

Il n'en demeure pas moins qu'à ce jour la démarche reste difficile, longue et source de beaucoup d'insatisfactions pour les parents candidats à l'adoption, d'autant plus que des échecs répétés de FIV ont pu retarder leur demande. Dès lors, certains se tournent vers la GPA.

Par ailleurs, l'enfant adopté n'est pas issu de leurs propres gènes.

La gestation pour autrui à l'étranger ou une pratique clandestine en France

Certains pays sont ouverts à une pratique non réservée à leurs ressortissants

Le désir exacerbé d'avoir un enfant issu de ses propres gènes, l'absence de toute autre alternative crédible, la difficulté d'adopter un enfant, le fait que la gestation pour autrui soit autorisée ou tolérée dans de nombreux états, a conduit à un « tourisme procréatif » ou « exode procréatif » qui a pour conséquence ***une insécurité juridique quant à la filiation des enfants***. On assiste, peu à peu, à une « mondialisation » du marché.

La GPA à l'étranger répond à **deux modalités**. Dans la première, les couples choisissent la gestatrice avec laquelle ils sont mis en contact par l'intermédiaire d'une agence ou par relation. Certains couples, préférant les pays francophones, vont au Canada ou en Belgique. D'autres vont aux Etats-Unis, en particulier en Californie, ou en Israël. Aux Etats-Unis où s'est développé un véritable marché, des agences proposent des « locations d'utérus » (wombs for rent). Elles établissent des contrats de droit privé fixant les droits et les devoirs des parties, le montant de la rémunération étant laissé aux soins du marché. Le coût est, dans l'ensemble, élevé pour les couples d'intention, de 60 000 à 150 000 euros, comprenant le voyage, les frais médicaux, le séjour, la traduction éventuelle, l'assurance et l'assistance juridique. Le dédommagement de la gestatrice est loin d'être la part majeure. Elle est de l'ordre de 15 000 à 30 000 euros.

Dans la deuxième modalité, les couples ne rentrent pas en contact avec la gestatrice et ne conservent aucune relation avec elle. C'est ce qui se produit dans les pays de l'Est, notamment en Ukraine, en Pologne, en République Tchèque ou encore en Inde, pays dans lesquels la maternité de substitution constitue une source de revenus très prisée. Les agences et cliniques spécialisées dans le « baby business » se sont multipliées. Certaines sociétés proposent aux couples stériles des forfaits « clé en main ». Le coût est moindre qu'aux Etats-Unis ou au Canada, de l'ordre de 15 000 euros ; le dédommagement de la gestatrice est environ de 3 000 euros. Le marché est évalué à 290 millions d'euros par an. Devant l'afflux de demandes, le gouvernement Indien envisage une loi qui devrait limiter le nombre de grossesses pour autrui chez une même gestatrice.

Outre les difficultés juridiques concernant la filiation des enfants au retour dans notre pays, la solution étrangère est onéreuse et aboutit à une discrimination par l'argent. Ne peuvent y recourir que les couples qui disposent des moyens financiers nécessaires. Il n'offre aucune garantie aux couples qui y recourent, et présente des risques de dérives.

En dehors de toute considération financière, la GPA à l'étranger répond à deux conceptions différentes. Dans l'une, le prêt d'utérus est anonyme et rémunéré et les parents ne conservent aucun contact avec la gestatrice. Dans l'autre, l'aspect altruiste domine, l'aspect mercantile est en principe absent, et parents accueillants et gestatrice conservent des relations.

Du fait de son caractère clandestin au regard de la loi française, on ne dispose évidemment pas de chiffres vérifiables concernant les couples français choisissant cette solution. Des estimations de deux à quatre cents couples par an sont avancées.

Une pratique clandestine en France

L'accouchement dans l'anonymat, dit accouchement sous X, peut camoufler une GPA. L'acte peut revêtir deux formes.

Dans la première, la femme souvent jeune, dans la plus grande détresse et/ou pour des raisons financières, accepte que son enfant soit reconnu avant ou après l'accouchement par le conjoint du couple d'intention. En fait, il s'agit là d'une déviation du processus d'adoption car l'enfant n'a aucun lien génétique avec le couple d'intention.

Dans la seconde forme, véritable GPA, la femme, pour des raisons le plus souvent financières, accepte de porter l'enfant conçu par FIV et accouche dans l'anonymat, le conjoint du couple d'intention reconnaissant l'enfant avant ou après l'accouchement. Son épouse, mais non sa compagne, peut formuler une requête en adoption de l'enfant de son conjoint.

On conçoit qu'aucun chiffre ne soit disponible, mais il semble, d'après les observations du Conseil National pour l'Accès aux Origines Personnelles, que de telles éventualités restent exceptionnelles.

La pratique de l'accouchement à domicile peut faciliter l'un ou l'autre de ces moyens de contourner la législation.

L'analyse des auditions et des résultats publiés

Concernant les résultats, il convient de rappeler que la plupart des études disponibles sont fondées sur le volontariat et l'auto évaluation et comportent des biais de recrutement.

La gestatrice

La GPA implique pour la gestatrice **un comportement psychologique particulier**. La grossesse et l'enfantement supposent en effet une complémentarité harmonieuse entre le processus biologique, être enceinte, et le processus mental, dont l'implication est nécessaire pour devenir réellement mère. Que la gestatrice soit animée de désir altruiste, qu'elle ressente un bien être à être enceinte ou qu'elle ait des besoins d'argent, elle n'a pas le sentiment d'attendre « son » enfant. Elle ne se ressent pas mère de l'enfant qu'elle porte pour une autre et n'a aucun projet parental ce qu'expliquent parfaitement de nombreuses gestatrices, du moins lorsqu'elles ne sont pas en même temps mères biologiques.

Ce comportement est à rapprocher d'un phénomène troublant, le déni de grossesse, connu des obstétriciens, des psychiatres et des magistrats. Selon Freud, « Le déni est un mode de défense consistant en un refus par le sujet de reconnaître la réalité d'une perception traumatisante ». La maturation psychique de la mère prenant conscience du développement de l'enfant ne se fait pas (Sophie Marinopoulos). La grossesse se déroule dans l'impensable. La réalité est niée. Qui plus est, le corps ne se modifie pas. Par un phénomène mal expliqué, la femme ne prend que peu de poids. L'abdomen grossit anormalement peu. Les femmes ne perçoivent pas les mouvements du fœtus. L'entourage ne se rend compte de rien. Même les proches, même les médecins peuvent être abusés. L'accouchement se termine le plus souvent dramatiquement. La grande différence entre le déni de grossesse et la grossesse chez une femme qui se propose pour porter l'enfant pour autrui par altruisme, est que, dans ce dernier cas, le déni est conscient. En outre, c'est un déni de maternité et non de grossesse.

Si elle se vérifiait, cette explication impliquerait **une sélection attentive des femmes** qui se proposent pour porter un enfant tenant compte notamment de leur motivation qui est de trois sortes. **La première est altruiste**. Certaines femmes, estimant avoir beaucoup reçu de la vie, agissent par générosité. D'autres le font avec l'arrière-pensée d'une quelconque réparation ou d'une dette à l'égard de la société. Ce peut être une histoire familiale d'abandon ou d'adoption, une interruption de grossesse ou l'abandon d'un enfant, une stérilité dans leur entourage, un divorce

des parents mal supporté. D'autres enfin souhaitent une reconnaissance sociale ou vivent dans un milieu altruiste.

La deuxième motivation, souvent associée à la première, **est le désir d'être enceinte**. Ces femmes, qui ont eu auparavant une ou plusieurs grossesses faciles, éprouvent à cette occasion une sensation de plénitude, d'épanouissement. Elles ne se sentent jamais aussi bien que lorsqu'elles sont enceintes.

La troisième motivation est l'intérêt financier. Les femmes souhaitent avoir de l'argent pour rester chez elles et ne pas travailler ou, plus souvent, elles en ont un urgent besoin.

On comprend l'importance d'une part de **l'accueil, de la reconnaissance, de l'empathie**, manifestés à la gestatrice par le couple des parents d'intention, manifestations qui aident celle-ci à se sentir valorisée, d'autre part d'un défraiement correct de tous ses frais.

Il est écrit que la gestation pour autrui ne doit pas être rémunérée [35]. Certes, mais on ne peut pas ne pas tenir compte des modifications physiologiques, de la durée, de l'inconfort et des risques que représentent pour la mère gestante le déroulement d'une grossesse et de l'accouchement.

Un autre aspect du succès de la GPA, là où elle est officiellement pratiquée, est **le rôle très important des professionnels de santé** dans les informations qu'ils donnent et le soutien qu'ils apportent à la gestatrice aussi bien qu'aux parents accueillants, à court ou à long terme.

Dans une étude comparative de Golombok et coll [20], les gestatrices n'ont pas éprouvé de souffrance psychologique particulière un an après la naissance de l'enfant. D'autres auteurs sont moins optimistes, mais la proportion de mères gestantes ne regrettant pas leur acte serait de l'ordre de 75 % [14].

Quoiqu'il en soit, en l'absence d'un don d'ovocyte par la gestatrice, celle-ci n'est ni la mère génétique, ni la mère affective, ni la mère sociale de l'enfant.

L'enfant

La même étude de Golombok *et coll.* [20] et le témoignage des associations ne révèlent l'existence d'aucun trouble particulier chez l'enfant. Néanmoins, la plupart des études et l'expérience des associations sont encore limitées dans le temps. Ces réserves émises, **les risques psychiques pour les enfants ainsi nés ne semblent pas plus grands que dans les autres formes de procréation médicalement assistée**, tels le don d'ovocyte ou le don d'embryon.

Comme tous les enfants conçus par AMP, ils seraient mieux équilibrés que ceux conçus naturellement, car plus entourés par leurs parents, sollicitude qui, à l'inverse, peut être préjudiciable à l'enfant du fait d'un « surinvestissement ».

En outre, pour certains, ces enfants auraient l'avantage sur les enfants adoptés, d'une part d'être à la fois les enfants génétiques et affectifs du couple d'intention, en l'absence de tout don d'ovocyte bien entendu, d'autre part d'être très fortement désirés dès leur conception, souvent accompagnés au cours de la grossesse par les parents d'intention et très bien accueillis dès leur naissance. En outre, il semblerait plus facile d'annoncer à ces enfants la manière dont ils ont été conçus que dans les autres modes de procréation médicalement assistée.

Le couple d'intention

Les couples accueillants semblent, dans l'ensemble, satisfaits de la solution qu'ils ont adoptée souvent en désespoir de cause, après des démarches d'adoption longues et éprouvantes. Cette satisfaction apparaît non seulement dans l'audition de ces couples et des associations, mais aussi dans celle des gynécologues obstétriciens (Bernard Paniel, Thierry Harvey, Bruno Salle) qui ont eu à prendre en charge les grossesses et les accouchements. Les couples d'intention ont l'avantage sur ceux bénéficiant d'une adoption de répondre à deux des niveaux de filiation : le biologique et l'affectif. Mais les études portant sur ces couples restent rares.

Le choix de la gestatrice s'effectue par le biais des associations, par relation ou par Internet, ce dernier mode permettant un contact, des discussions, des échanges, tout en maintenant une certaine distance.

Les relations avec la gestatrice seraient souvent bonnes ou satisfaisantes. Cette dernière est présentée comme une « nounou » ou comme une « marraine » et la plupart des couples conservent des contacts épisodiques avec elle. Ces contacts peuvent être directs, se renouveler à l'occasion de fêtes ou d'anniversaires. Ils peuvent être épistolaires ou téléphoniques. Ils s'espaceraient habituellement au fil du temps. On ressent « le désir de préserver à la fois une certaine distance et l'envie de partager une certaine proximité » (Dominique Mehl). Néanmoins, on peut s'interroger sur le désir que pourraient avoir les enfants devenus adultes de rétablir un lien avec la gestatrice.

Il serait important que ***l'accueil de l'enfant soit programmé***. Cela peut consister pour la mère et le père d'intention à assister aux consultations de grossesse, aux échographies, à toucher la paroi abdominale, à parler dans l'environnement de l'enfant, à être présent lors de l'accouchement, sans pour autant écarter la gestatrice. Dans le même état d'esprit, certains insistent sur l'utilité de susciter une montée laiteuse chez la mère d'intention et de lui permettre d'allaiter ce qui a été possible dans plus de la moitié des cas dans une étude anglaise [19], bien que l'allaitement ait du être complété.

LES ARGUMENTS CONTRE LA GESTATION POUR AUTRUI

Comme pour les arguments en faveur de la GPA, les arguments contre cette méthode proviennent de l'analyse de la littérature et du contenu des auditions.

Il faut distinguer des arguments de principe d'ordre éthique et moral et des arguments purement médicaux fondés sur l'existence de risques.

Des arguments de principe, d'ordre éthique et moral

La commercialisation du corps humain

La reconnaissance de la dignité du corps et le respect qui lui est dû sont des principes récents. « Certes, le corps est un instrument de travail. Mais, dans ce travail, on rémunère ce que fait quelqu'un, le temps ou le produit de son activité intellectuelle ou manuelle, et non pas ce qu'il est lui-même, sa propre existence corporelle... En ce sens, on peut dire avec le philosophe Kant que les choses ont un

prix, tandis que les personnes ont une dignité » (Sylviane Agacinski). C'est pourquoi le droit français n'autorise pas l'usage d'une femme comme gestatrice. Ce corps n'est pas un objet et n'a pas le statut d'une propriété susceptible d'être louée ou vendue, aliénée au sens juridique du terme. Selon le code civil (Art 16-1), « le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial ».

Envisageant plus spécifiquement la situation de la GPA, le droit précise : « Toute convention portant sur la procréation ou la gestation pour le compte d'autrui est nulle » (Art16-7). La loi française prévoit des peines pouvant aller jusqu'à six mois d'emprisonnement pour quiconque aurait demandé à une femme de porter en elle un enfant en vue de le lui remettre et la peine est encore plus lourde pour ceux qui s'entremettent dans un but lucratif (Art 227-12 NCP).

L'asservissement de la femme

La grossesse ne peut être considérée comme une activité normale. Elle entraîne une profonde métamorphose dans la vie d'une femme. « Demander à une femme de vivre cette métamorphose à la place d'une autre, en la coupant de toute signification pour elle-même, c'est lui demander de faire abstraction de sa propre existence corporelle (et morale), de la traiter comme un moyen et non comme une fin, afin de faire de son corps un simple outil » (Sylviane Agacinski).

En outre, dans cet acte, la liberté des uns et des autres n'est pas toujours égale. Du côté des demandeurs, il s'agit de satisfaire à tout prix un désir ; de l'autre, de louer parfois son utérus pour subsister ce qui n'est pas l'expression d'une liberté mais d'une misère, voire d'une oppression. On retrouve d'ailleurs souvent la notion d'un décalage dans les niveaux économiques et sociaux en faveur des couples d'intention dans les observations colligées [14]. C'est pourquoi, certains y voient une exploitation des femmes démunies ou même une forme moderne d'esclavage (René Frydman).

Une atteinte fondamentale au statut de la maternité

En effet, la GPA est une remise en cause de la valeur symbolique de la maternité en dissociant la grossesse et l'accouchement d'une part, la filiation d'autre part. A ce propos, on doit remarquer que, dans le don d'embryon, qui n'a suscité aucune réaction défavorable, la mère, comme dans la GPA, n'a aucun lien génétique avec l'enfant qu'elle porte, mais c'est elle qui accouche, respectant ainsi le principe : « *mater semper certa est.* »

Des arguments médicaux : la crainte de risques à court et long terme

Ces risques sont susceptibles d'entraîner des plaintes et des procès où peuvent être impliqués des gynécologues obstétriciens.

Les risques éventuels pour la gestatrice

Les risques physiques

Dans la GPA, du fait que la grossesse doit répondre à la double condition d'âge et d'antécédent de parturition normale et sera particulièrement surveillée, les compli-

cations devraient être limitées. Cette situation favorable, qui n'exclut toutefois pas la possibilité d'une grossesse extra-utérine, d'une poussée hypertensive, d'une hémorragie de la délivrance, voire d'une césarienne, est valable en cas de grossesse unique. Or, en cas de GPA, il est habituel, pour assurer le succès, de transférer plusieurs embryons [11]. Ceci aboutit à des grossesses multiples avec parfois le recours à une réduction embryonnaire, une augmentation du risque de césarienne pour la mère et de prématurité pour l'enfant sur laquelle nous reviendrons ci-dessous.

La césarienne peut être nécessaire en cas de dystocie dynamique ou mécanique associée ou non à une souffrance fœtale, en cas de souffrance fœtale due à un circulaire ou une procidence du cordon, à une présentation du siège ou encore à une hémorragie due à une insertion basse du placenta. Cette intervention comporte une morbidité et une mortalité non négligeables. En outre, la cicatrice sur l'utérus fait courir le risque d'une rupture utérine lors d'une grossesse ultérieure et peut limiter le nombre de grossesses ce qui doit entrer en ligne de compte de nos jours chez une femme jeune. On sait la fréquence des divorces et des séparations et le désir de nombreuses femmes, qui se remettant en couple, souhaitent donner un enfant à leur nouveau partenaire.

L'hémorragie de la délivrance reste une complication redoutable qui, nous l'avons vu, peut se terminer malgré les thérapeutiques médicales, chirurgicales et les procédés modernes d'embolisation artérielle par une hystérectomie d'hémostase, voire par le décès de la femme. Rappelons que cette complication reste la cause la plus fréquente des morts maternelles en France [25].

Les risques psychologiques

Les risques, différents si la gestatrice a fourni l'ovocyte, ne sont pas envisagés ci-dessous et sont traités dans le chapitre sur les « Cas particuliers ».

Le traumatisme de l'abandon

La gestatrice abandonne l'enfant plus ou moins rapidement selon les législations et le type de contrat signé, abandon que l'on retrouve dans l'accouchement sous X. Mais ce qui interroge dans le cas de la GPA, est la notion d'un abandon, non seulement approuvé par la société, mais autorisé par l'état, programmé et organisé. On a pu parler « d'abandon sur ordonnance » (Marie-Thérèse Hermange).

D'autre part, le moment de la séparation de la gestatrice et de l'enfant qu'elle porte depuis neuf mois pourrait être beaucoup plus pénible que prévu. **Les sentiments de la gestatrice à l'égard de l'enfant peuvent avoir évolué au cours de la grossesse**, évolution qu'il est difficile de prévoir. Peuvent se manifester alors chagrin, dépression et, à l'extrême, refus de donner l'enfant, comme dans le cas célèbre de « baby M » [16] qui a fait l'objet d'une retentissante affaire judiciaire aux États-Unis.

On connaît la fréquence des dépressions du post-partum, de l'ordre de 15 %. La gestatrice peut faire une forme grave, une **décompensation psychologique sévère** après la naissance. La séparation sera d'autant plus pénible que le comportement du couple intentionnel sera désagréable, ne supportant pas la présence de la gestatrice et lui interdisant tout contact avec l'enfant dès lors que le contrat est rempli.

En outre, lorsque la motivation répond à un désir de réparation, le risque de voir réapparaître une culpabilité enfouie n'est pas exclu. D'où l'importance d'un examen psychologique particulièrement attentif de la gestatrice, de ses antécédents personnels et familiaux, et de ses motivations.

Un autre problème est celui de **l'allaitement**. Qui doit allaiter l'enfant ? La gestatrice au risque de s'attacher à l'enfant ou la mère d'intention ce qui est fait en Angleterre ?

Les relations avec les parents d'intention

On avance qu'elles seraient souvent bonnes, bien que complexes. Mais elles peuvent être franchement mauvaises. La gestatrice peut être écartée d'emblée et se sentir ignorée, méprisée, les parents d'intention la traitant comme une employée liée par contrat. Il peut arriver aussi, qu'au fil du temps, elle estime ne pas avoir eu la reconnaissance qu'elle était en droit d'attendre et se sente flouée. La désillusion est à la hauteur de l'énormité du « prêt » et de l'effort consenti. Elle a le sentiment désagréable d'avoir été considérée « comme un sac » (Myriam Szejer).

Afin d'éviter ces conflits préjudiciables, un choix bilatéral entre la gestatrice et le couple d'intention serait souhaitable.

Les risques pour l'enfant

Les risques physiques

Ils ne sont pas spéciaux à la GPA mais posent dans ce cas des **problèmes complexes et cruciaux**.

La gestatrice devant être multipare, jeune, à « l'âge des fécondités faciles », en bonne santé, indemne de toute pathologie chronique et de tout antécédent pathologique, les accidents devraient être rares, d'autant que celle-ci s'engagera par contrat à ne pas boire d'alcool et à ne pas fumer et que la surveillance de la grossesse sera stricte. On ne peut écarter cependant le risque d'avortements spontanés (11 %), de prématurité (7 %), de retard de croissance in utero (9 %), de malformations (2 %), de souffrance fœtale survenant au cours du travail ou lors de l'accouchement à la suite d'une dystocie mécanique ou dynamique, d'une procidence ou d'un circulaire du cordon, d'une pathologie quelconque liée à une infection bactérienne, virale ou parasitaire au cours de la grossesse.

En pratique, les problèmes critiques peuvent se poser dans plusieurs circonstances : la grossesse multiple, la très grande prématurité, la découverte d'une malformation, la souffrance fœtale aiguë. Dans toutes ces situations pénibles, voire dramatiques, va se poser le même problème angoissant : *qui doit prendre la décision, la gestatrice ou les parents d'intention ?*

La grossesse multiple

Il est conseillé de limiter le nombre d'embryons transférés. Toutefois, nous l'avons vu, le désir d'augmenter les chances de succès conduit à replacer deux ou trois embryons, voire plus. Les grossesses multiples, plus pénibles pour la mère, sont également plus dangereuses pour l'enfant. Si une réduction embryonnaire était envisagée, *qui prendra la décision ?*

La très grande prématurité

La très grande prématurité (moins de 28 semaines d'aménorrhée ou 1000 grammes de poids de naissance) se rencontre dans la population générale dans 0,4 à 0,5 % des naissances d'enfants vivants. On sait que, malgré l'amélioration constante des soins à ces prématurés, 25 à 30 % d'entre eux meurent à la naissance et 15 à 20 % ont de graves séquelles psycho motrices, handicapant lourdement leur vie et celle de leur entourage. Même si l'enfant ne souffre pas d'infirmité motrice cérébrale, il présente fréquemment des troubles cognitifs, des troubles du comportement, des difficultés scolaires [36]. Même au-delà de 28 semaines et avant 32 semaines, des complications peuvent survenir. *Qui décidera du bien fondé ou de l'arrêt éventuels de la réanimation ?*

Les malformations

La surveillance échographique prévue au cours de la grossesse peut entraîner la découverte d'une malformation ce qui soulève, en fonction de sa gravité, de nombreuses questions, rarement envisagées dans la littérature. On peut distinguer plusieurs situations, sachant que toute distinction est schématique et que chaque cas est particulier.

- La malformation est irrémédiablement mortelle ou l'anomalie est tellement grave que des séquelles importantes sont prévisibles (anencéphalie, hydrocéphalie, agénésie rénale, spina bifida par exemple). Les couples demandent le plus souvent l'interruption de grossesse. *Qui prendra la décision ?*
- La malformation ne met pas en jeu la survie de l'enfant mais le handicap est sévère et compromet sa vie en société et la vie de la fratrie. L'exemple type en est l'enfant porteur d'une trisomie 21. Rares sont les couples acceptant ce handicap. *Qui prendra la décision ?*
- La malformation est opérable à la naissance avec de très fortes chances de succès à condition qu'elle soit isolée (sténose du duodénum, omphalocèle et laparoschisis, nombre de cardiopathies, tumeur sacro-coccygienne par exemple). Le plus souvent, les couples acceptent que la grossesse se poursuive. *Qui prendra la décision ?*
- La malformation atteint la morphologie externe du fœtus, véritable situation emblématique de nouvelles exigences tendant au désir « d'enfant parfait » (malformation des mains, amputation d'un membre ou d'un segment de membre par exemple). Malgré les possibilités d'appareillage, ces anomalies sont toujours très mal supportées car elles impliquent le regard des autres, et une interruption de grossesse est parfois demandée. *Qui prendra la décision ?*
- La malformation n'est pas mortelle mais l'existence ou non d'un retard mental est imprévisible. L'exemple en est l'agénésie du corps calleux (environ 20 % des cas de retard mental sévère). *Qui prendra la décision d'interrompre la grossesse ?*

Plus redoutable encore est la découverte de la malformation à la naissance. Les parents d'intention peuvent refuser l'enfant malformé et non conforme à leur souhait, refus que peut également exprimer la gestatrice.

La souffrance fœtale aiguë

La souffrance fœtale aiguë peut aboutir à des séquelles psychomotrices graves. Se posera alors, là encore, la décision de mettre en œuvre une réanimation à la naissance et de la poursuivre ou non. *Qui prendra la décision ?*

*En conclusion, dans tous ces cas litigieux et très sensibles, la formulation de la législation retenue, anglaise ou grecque, ou les termes du contrat conclu, confiant la responsabilité de la décision, soit à la gestatrice, soit au couple d'intention, est fondamentale. Dans le rapport du Sénat [35], il est écrit : « Il appartiendrait à la gestatrice, et à elle seule, de prendre les décisions afférentes au déroulement de la grossesse, notamment de demander son interruption », sans qu'en soient précisées les circonstances. **Peut-on humainement imposer au couple d'intention d'élever un enfant gravement malformé ou trisomique, malformation détectée in utero ? La gestatrice pourra-t-elle imposer une interruption de grossesse alors que l'enfant est opérable à la naissance ?** A tout le moins, ces événements doivent être clairement exposés aux divers intervenants, les solutions nettement codifiées et un consentement libre et éclairé dûment recueilli avant le début de la grossesse.*

Les risques psychologiques

Les effets de la vie in utero ne se limitent pas à des conséquences physiques

Le traumatisme de l'abandon

Pour l'enfant abandonné, la naissance représenterait une coupure radicale par rapport à ce qu'il a connu au cours de sa vie intra-utérine. Ses perceptions post-natales sont différentes de ce qu'il a pu mémoriser dans l'utérus, qu'il s'agisse de la voix de la gestatrice, des divers bruits du corps, des goûts imprégnant le liquide amniotique (Marie-Claire Busnel). « **Tout ce qui permet à un nouveau né de se repérer dans les premiers moments de la vie et fonde les bases de la confiance en soi lui est brusquement soustrait** » (Myriam Szejer). Pour certains psychanalystes, l'abandon laisserait même une trace qui peut ressurgir à certaines époques de la vie, notamment au moment de l'adolescence, « nouvelle naissance au monde adulte ». Pour peu que les rapports avec ses parents soient mauvais, l'adolescent peut souffrir, ayant le sentiment d'avoir été abandonné et « donné » [23]. Il pourrait alors demander à voir la gestatrice et s'en rapprocher, créant une situation difficile.

D'où l'importance de favoriser les contacts entre la gestatrice et la mère d'intention au cours de la grossesse et de restituer au maximum les repères prénataux après la naissance de l'enfant pour lui donner un sentiment de sécurité.

Les acquis prénataux

Les échanges biologiques entre la mère et son fœtus sont de mieux en mieux connus et on découvre peu à peu la complexité et la richesse des liens entre la mère, l'enfant in utero et son environnement.

L'état de la mère n'est pas sans conséquence pour l'avenir de l'enfant. On sait qu'une dénutrition de la mère provoquant un retard de croissance in utero peut favoriser l'apparition ultérieure de troubles métaboliques et cardiaques chez l'adulte mâle [37]. Des stress répétés de la rate gravide ou l'administration d'adrénaline entraînent une difficulté d'apprentissage et des troubles du comportement chez les rats [38]. Chez la souris, la sécrétion de sérotonine maternelle serait nécessaire au développement normal du cerveau de l'embryon et en contrôlerait la morphogénèse [39].

D'autre part, on connaît de mieux en mieux la sensorialité fœtale (Marie-Claire Busnel). L'étude des réactions du fœtus et des prématurés a montré que le tact était fonctionnel vers 3-4 mois, l'olfaction vers 6-7 mois, le goût vers 7-8 mois [40]. On sait que les structures anatomiques permettant l'audition du fœtus sont en place entre le quatrième et le cinquième mois de la grossesse et que l'audition du fœtus se développe à partir du sixième mois ou septième mois de la grossesse. Le fœtus peut mémoriser les sons avec une sensibilité différentielle dépendant de l'âge gestationnel, de la fréquence et de l'intensité d'émission, et réagit à la voix de sa mère et à d'autres excitations sonores [41]. Ces phénomènes ont été contrôlés in utero par stimulation acoustique provoquant chez le fœtus des modifications du rythme cardiaque et des mouvements actifs, ainsi que par d'autres méthodes plus sophistiquées [42]. Ils l'ont été également chez les prématurés.

Enfin, aux dires de certains psychiatres, l'indifférence qu'aurait témoigné à son fœtus la mère qui le porte pendant la grossesse pourrait affecter ultérieurement le psychisme de l'enfant (Myriam Szejer).

Il est donc difficile de nier l'importance des acquis prénataux et des liens qui peuvent se tisser entre la mère et son enfant. Cependant, on peut objecter que :

- les réactions à la voix maternelle s'atténuent en quelques jours et qu'une période de développement du cerveau avec un enrichissement synaptique considérable se produit entre la naissance et l'âge de deux ans [43] ;
- que l'environnement joue un rôle très important dans l'établissement de la fonction synaptique [44, 45] ;
- que les enfants adoptés, dans la majorité des cas, sont équilibrés, même si subsiste chez certains d'entre eux une fragilité psychologique. En outre, en cas de GPA, ces enfants ont l'avantage d'être à la fois très attendus et d'être les enfants biologiques de leurs parents d'intention (Bernard Golse).

Des interrogations subsistent sur le long terme. Certaines déclarations spontanées de jeunes ayant été conçus par GPA sur leur « blog » [23] révèlent une souffrance du fait d'avoir été l'objet d'un don qui, pour eux, est vécu comme un abandon de la part de la gestatrice.

Le mauvais accueil des parents d'intention

Nous avons souligné précédemment l'utilité, voire la nécessité, au cours de cette grossesse si particulière qu'est la GPA, d'une prise de distance psychologique de la gestatrice à l'égard de l'enfant porté. En contrepartie, on peut considérer qu'une évolution est nécessaire chez le couple d'intention. Il ne suffit pas qu'il ait désiré l'enfant. Il faudrait encore, selon les psychologues, qu'il y ait chez ce couple une maturation dynamique qui doit les trouver, au moment de la remise de l'enfant, dans la possibilité de jouer d'emblée leur rôle de parents et d'assurer l'environnement

affectif et matériel qui va conditionner son avenir. En somme, le passage de statut de couple d'intention à celui de couple d'accueil. On peut imaginer qu'un revirement des parents soit possible.

Or, de nombreuses mères d'intention ont eu à faire face à un passé difficile, susceptible de laisser des traces psychologiques profondes. Elles ont du affronter, les unes des difficultés sexuelles et une intervention chirurgicale en raison de l'absence de vagin, d'autres ont du faire le deuil de leur utérus après une hystérectomie d'hémostase, d'autres ont subi le contrecoup d'un traitement fait à leur mère lorsqu'elle était enceinte, d'autres encore ont été opérées d'un cancer dans leur adolescence. D'où la possibilité d'une réactivation d'un traumatisme psychique défavorable à l'accueil de l'enfant.

On conçoit que, dans l'éventualité où la pratique de la GPA serait autorisée, **un examen psychologique attentif des parents d'intention** et, éventuellement, une préparation à la « parentalité », revêtiraient une importance primordiale.

En outre, les parents ont, dans l'adoption, un délai de maturation de plusieurs mois après la naissance avant de recevoir l'enfant, ce qu'ils n'auront pas ou auront moins dans le cas de gestation pour autrui.

Tout doit être fait pour éviter un éventuel revirement des parents apparemment possible dans la législation du Royaume-Uni, et préserver l'enfant.

Le divorce, la séparation ou le décès accidentel des parents d'intention

On sait la fréquence avec laquelle, en France, les couples se séparent ou divorcent. Un enfant sur quatre vit désormais avec un seul de ses parents selon le rapport de la « défenseure » des enfants en 2008. On ne peut donc pas faire l'économie de s'enquérir de ce que deviendra le nouveau né dans une telle éventualité. La situation, toujours dramatique pour les enfants, l'est encore plus pour ceux nés d'une gestation pour autrui. Ils risquent d'être d'emblée, à peine nés, l'objet de litige, d'être rejetés par les parents d'intention et la gestatrice, et de ne plus être l'enfant de personne. Le législateur devra tenir compte de cette éventualité et la stabilité des couples d'intention devra être dûment appréciée. De même que deviendrait l'enfant si les parents d'intention décédaient accidentellement au cours de la grossesse ?

Les perturbations dans l'enfance et l'adolescence

Chacun s'accorde à considérer que **l'enfant doit être informé** et la gestatrice nommée et désignée (Myriam Szejer). La discussion tourne autour de l'âge auquel il convient de le faire. Certains auteurs anglo-saxons recommandent de le faire très tôt, dès l'âge de trois ans. La formulation de l'annonce est le plus souvent nuancée : « Le ventre de maman est cassé. Papa et maman ont donné la petite graine qui a été déposée dans le ventre de ta nounou ».

Lorsque l'enfant est scolarisé, il pourrait être amené à dire que, bien que n'étant pas adopté, sa mère n'est pas sa mère ou qu'il a deux mères, ce qui l'oblige à une délicate explication et peut le mettre mal à l'aise. A l'adolescence, à l'occasion de conflits avec ses parents, il pourrait souhaiter aussi se rapprocher de la gestatrice et présenter les mêmes revendications que certains enfants adoptés.

Les risques pour le couple et la fratrie de la gestatrice

Il est très difficile de se faire une opinion sur ce que pense le mari de la gestatrice sur les contraintes directes (absence de rapports au moment de l'implantation) ou indirectes du fait de l'état de grossesse, hormis les cas où celle-ci constitue une source de revenus bienvenue dans le ménage. Cet aspect du problème a été assez mal étudié. La majorité des maris des gestatrices aideraient leurs femmes. On peut supposer qu'à l'occasion de disputes, de séparation ou d'un divorce, cette grossesse insolite ne refasse surface.

Quant aux autres enfants de la fratrie, il est également difficile de savoir comment ils réagiront et ce qu'ils ressentent. Considéreront-ils l'enfant porté par leur mère comme un demi-frère ou une demi-sœur ou comme un intrus ?

Tout dépendra, là encore, de la manière dont sera présentée aux autres enfants de la fratrie cette naissance dans des conditions tellement inhabituelles. On manque d'éléments de comparaison. Ni les enfants nés par les autres procédés de procréation médicalement assistée, ni ceux de familles recomposées ne sont dans la même situation.

Les risques pour le couple d'accueil

Le couple d'intention pourrait être confronté à :

- l'accueil d'un enfant malformé ou souffrant de séquelles psychomotrices, ou d'une quelconque pathologie, hypothèse déjà discutée, sachant que le couple devra assumer, quoi qu'il arrive, ses responsabilités dès lors qu'il a été déclaré parent de l'enfant ;
- un changement d'avis de la gestatrice voulant interrompre sa grossesse ou au contraire se ravisant à la naissance et désirant garder l'enfant ;
- une intrusion dans sa vie privée et une immixtion de la gestatrice dans l'éducation de l'enfant ;
- parfois, un véritable chantage financier.

Enfin, il n'est pas impossible que des couples puissent se trouver en but à l'incompréhension ou la désapprobation de membres de leur famille ou de leurs amis.

Les risques de dérives

La multiplication des parents

En cas de don d'ovocytes, la situation peut se compliquer s'il existe également un don de sperme. L'enfant a alors plusieurs « *parents* » : le donneur de sperme, la donneuse d'ovocytes, la gestatrice, le père et la mère d'intention.

L'Académie a eu connaissance d'une situation encore plus surprenante. Un homme célibataire a fait porter un embryon par une gestatrice, après une FIV réalisée avec ses spermatozoïdes et un ovocyte obtenu d'une donneuse recrutée sur internet. Ce père a renouvelé l'opération à plusieurs reprises. Les enfants ont donc des

gestatrices inconnues et un père, qui ne voulant aucune femme dans son entourage, les fait élever par des gouvernantes !

Une autre situation serait créée par les couples d'hommes homosexuels ayant recours à une gestatrice, solution qui n'est pas rare aux États-Unis mais n'a pas paru souhaitable à la majorité des psychiatres entendus en audition.

La commercialisation

Non seulement la commercialisation se constate dans les pays où les conditions de vie sont difficiles mais elle pourrait se produire dans notre pays où le recrutement des gestatrices, en grande détresse sociale, peut se faire par internet.

La demande de pure convenance sans indication médicale

Certaines femmes développent une véritable phobie de la grossesse. Les unes parce qu'elles sont incapables de devenir psychologiquement mères. D'autres parce qu'elles ne supportent pas l'idée de la transformation de leur corps et craignent le retentissement de la grossesse sur leur image corporelle.

Les aspects financiers

La participation de plusieurs personnes à une même GPA (couple d'intention, gestatrice, éventuel(s) donneur(s) de gamètes) ne peut manquer de soulever la question des coûts et de leur prise en charge, et celle du bénéfice des droits sociaux attachés à la maternité, notamment les indemnités de repos et les droits supplémentaires en matière de retraite.

Les frais médicaux directs concernant la grossesse, l'accouchement et les suites de couches devraient relever de l'assurance maladie de la gestatrice, éventuellement complétée par une assurance complémentaire.

Mais la GPA entraîne des frais supplémentaires, directs ou indirects, non pris en charge par les organismes sociaux. Ils sont plus difficiles à évaluer mais surtout ils posent le problème d'une compensation financière. Dans la plupart des pays étrangers acceptant de répondre aux demandes de GPA de non-ressortissants, il est prévu une rétribution de la gestatrice par les couples d'intention.

Ce principe, s'il était accepté en France constituerait une atteinte à la règle de la gratuité prévalant en matière de don d'organe. Aussi le Groupe de travail du Sénat sur la Maternité pour autrui [35] propose-t-il un « dédommagement raisonnable » versé par le couple d'intention à la gestatrice. Il serait fixé par une autorité judiciaire, ce qui ajouterait un poste supplémentaire de dépenses.

DEUX CAS PARTICULIERS

La gestatrice est aussi la mère biologique

C'était le cas avant que n'apparaisse la FIV. La gestatrice était l'objet d'une insémination avec le sperme du mari du couple d'intention. Les conséquences peuvent être alors très différentes.

Contrairement à la gestatrice dont la grossesse a une durée limitée dans le temps, la donneuse de gamètes transmet en partie son hérédité, notion qui dépasse leur personne elle-même et implique sa descendance.

La gestatrice aura plus de difficultés à prendre de la distance vis-à-vis de l'enfant qu'elle porte puisque c'est le sien. **Elle est véritablement mère porteuse.** Elle peut plus souvent regretter son acte, se sentir coupable d'abandonner son enfant, refuser de le remettre à la naissance ou faire une dépression sévère dans les suites de couches [23].

Si une situation de crise surgit à l'adolescence de l'enfant, celui-ci pourra souhaiter rencontrer sa mère et vivre près d'elle.

Les rapports du père d'intention avec la mère porteuse peuvent être plus ambigus comme peuvent l'être également ceux de son mari avec elle.

Les sentiments des enfants de la mère porteuse peuvent être différents vis-à-vis de l'enfant car il ne s'agit plus d'un enfant qui ne leur est rien, mais bien d'un demi frère ou d'une demie sœur.

Pour toutes ces raisons, la majorité des psychiatres entendus en audition se sont montrés très réticents pour autoriser le don d'ovocytes par la gestatrice. C'est également pour ces raisons que certains couples, contraints de recourir à un don d'ovocytes (ovaires non fonctionnels ou lésés à la suite d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie, ou impossibilité de prélever les ovocytes), préfèrent un don d'ovocytes anonyme. A ce propos, on doit rappeler que la loi grecque précise que toute contestation du droit de filiation est irrecevable, sauf si elle est exercée dans les six mois de la naissance par la mère présumée ou par la gestatrice et s'il est prouvé que l'enfant a été conçu avec un ovocyte de la gestatrice.

Enfin, si la gestatrice est la mère biologique, on devra s'enquérir de ses antécédents familiaux dans l'enquête précédant la mise en œuvre de la gestation pour autrui, à la recherche d'une maladie génétique.

La gestatrice est choisie dans la famille

Il peut s'agir de la mère, d'une sœur ou d'une cousine. Cette solution peut sembler favorable. Elle est tolérée en Belgique, entre autres. Cependant, elle a été récusée par la plupart des psychanalystes que le groupe de travail de l'Académie a entendus par crainte d'un brouillage des repères familiaux, de conflits, de pressions psychologiques, et d'une éventuelle tendance de la gestatrice à interférer dans l'éducation de l'enfant. Cette possibilité devrait être, à tout le moins, discutée au cas par cas.

EN CAS D'OUVERTURE LÉGISLATIVE, NÉCESSITE D'UNE PHASE D'ÉVALUATION OBJECTIVE ET CONTRADICTOIRE

Si la décision de lever la prohibition de la GPA relève totalement de la responsabilité du législateur, son application relèverait du corps médical, engageant directement sa responsabilité. Or la constatation faite précédemment d'une carence majeure en données factuelles sur les risques éventuels mettrait les praticiens concernés dans une situation paradoxale. En effet dans toute circonstance où il est appelé à intervenir le médecin a un double devoir :

- apporter au patient les données les plus complètes possibles d'une part sur les indications, les modalités des actes et les options éventuelles, d'autre part sur les bénéfices attendus et surtout sur les risques encourus. Ceci afin que le consentement du patient, à plus forte raison lorsqu'il s'agit d'une personne en bonne santé, ce qui est le cas de la gestatrice, soit donné en toute connaissance de cause ;
- assurer le plus haut niveau de prévention des complications dont nous avons vu qu'elles peuvent en l'occurrence être graves.

Il est clair que pour répondre à cette double obligation, il faudrait mettre en œuvre une démarche d'évaluation rigoureuse. Certes, elle ne peut dans la situation considérée répondre à ce qui se fait en matière d'essai thérapeutique médicamenteux, avec ses phases bien définies et surtout une randomisation avec un groupe témoin. Mais l'impossibilité de recourir à une telle méthodologie ne peut justifier de s'ouvrir à l'inconnu. Il conviendrait de garder l'objectif d'une évaluation. Quelle pourrait être concrètement la nature de cette démarche d'encadrement strict à objectif d'évaluation ?

Il s'agirait d'élaborer un protocole (annexe 1) définissant notamment

- les conditions d'inclusion : concernant les indications, les critères requis (physiques, psychologiques, sociaux) et les motivations aussi bien pour le couple d'intention que pour la gestatrice ;
- les modalités de la prise en charge des soins et de l'accompagnement psychologique et l'organisation des structures ;
- les modalités de suivi et de recueil des données ;
- l'exploitation des données par des structures indépendantes des soins ;
- l'interprétation des résultats soumis à une analyse contradictoire.

Cette démarche reste la condition préalable à une éventuelle levée de la prohibition actuelle.

*
* *
*

L'Académie, saisie dans sa séance du 10 mars 2009, a adopté le texte de ce rapport avec 67 (soixante-sept) voix pour, 3 (trois) contre et 12 (douze) abstentions.

RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine

- profondément concernée par la détresse des couples frappés par une infertilité d'origine utérine, d'autant plus ressentie que les autres causes d'infertilité ont progressivement trouvé le secours des techniques d'Assistance médicale à la procréation,
- consciente que cette pratique interdite en France est l'objet de la part de couples français d'un recours à l'étranger qui est cause de sérieuses difficultés quant au statut des enfants à leur retour en France,
- constate que la GPA :
 - soulève, comme les autres modes d'Assistance médicale à la procréation, des problèmes graves et inhabituels ; graves parce qu'ils concernent le domaine personnel le plus sensible, celui de la filiation et aussi le plus intime, celui de la sexualité et de la conception ; inhabituels parce que, intéressant deux générations, on entre dans une dimension inédite, la médecine intergénérationnelle ;
 - inaugure une rupture entre d'une part la grossesse et l'accouchement et d'autre part la filiation ; rupture qui remet fondamentalement en cause le statut légal, anthropologique et social de la maternité et de ce fait ne manque pas de susciter de légitimes réserves éthiques ;
 - a la particularité, de plus, de concerner une personne en bonne santé, la gestatrice, engagée dans un parcours, la grossesse, qui n'est pas sans risque ;
 - met en jeu non seulement les intéressés directs, couple d'intention, gestatrice et enfant conçu, mais aussi d'autres personnes, le partenaire de la gestatrice, et les fratries du couple d'intention et de la gestatrice.

Version n° 1	Version n° 2
<p>En conséquence, l'Académie nationale de médecine :</p> <ul style="list-style-type: none">• consciente de l'importance du désir d'enfants de certains couples frappés par une infertilité d'origine utérine d'autant que les autres causes de stérilité ont trouvé une solution grâce au secours des techniques d'AMP ;• estime qu'au titre de sa mission médicale elle ne peut être favorable à la GPA ;• tient à souligner que la démarche de la GPA se situe sur un terrain totalement différent. Par la nature des problèmes qu'elle soulève, la GPA interpelle avant tout la Société et relève de la décision du législateur ;• considère que, tout à fait consciente de sa responsabilité médicale, il lui appartient d'apporter tous les éléments concernant les complications que pourrait entraîner une éventuelle reconnaissance législative, complications et situations complexes contre lesquelles elle met en garde.	<p>En conséquence, l'Académie nationale de médecine</p> <ul style="list-style-type: none">• considère qu'elle n'a pas à apporter son aval à la pratique de la GPA qui, au demeurant, déborde le cadre de la médecine, interpelle la société et relève exclusivement de la responsabilité du législateur ;• rappelle qu'elle a, en revanche, le devoir conformément à ses missions, d'en apprécier les risques, physiques et psychologiques, à court et à long terme, dont la survenue éventuelle ne manquerait pas d'engager la responsabilité du corps médical ;• constate, de ce point de vue, qu'une telle évaluation est aujourd'hui encore trop limitée du fait de l'insuffisance des données disponibles au plan international malgré une pratique de plusieurs décennies dans certains pays ;• recommande que, dans le cas où le législateur serait conduit à autoriser la GPA, fut-ce dans des conditions très restrictives, celle-ci soit assortie d'une démarche d'évaluation des risques, rigoureuse, objective, contradictoire, strictement encadrée ;• estime que toute mesure devrait alors être prise pour proscrire tout risque de commercialisation du corps des femmes.

Le texte de la version n° 1 a été adopté avec 43 voix pour

Le texte de la version n° 2 a recueilli 31 voix pour

Il y a eu pour l'ensemble des deux recommandations : 5 non et 4 abstentions

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Étude de législation comparée, La gestation pour autrui, Sénat, janvier 2008, n° 182.
- [2] BRUNET L. — De l'art d'accueillir la gestation pour autrui en droit français, commentaire sous CA Paris, 1^{ère} Chambre, section C, 25 oct. 2007, *Rev. Gén. Drt méd.*, juin 2008, n° 27.
- [3] <http://www.surrogacy.com/>
- [4] 1^{ère} civ., 13 déc. 1989, n° pourvoi 88-15655.

- [5] Ass. Plén. 31 mai 1991, D. 1991, 417, rapp. Y. Chartier.
- [6] 1^{ère} civ, 9 déc. 2003, n° pourvoi 01 03927.
- [7] 1^{ère} ch., Gaz. Pal. 27-29 janv. 2008, p. 21, note G. de Geouffre de La Pradelle.
- [8] Arrêt n° 1285, pourvoi n° T 07-20.468.
- [9] Utian W.H., Sheean L., Godfarb J.M., Ki R. — Successful pregnancy after *in vitro* fertilization-embryo transfer from an infertile woman to a surrogate. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 1351-1352.
- [10] GOLDFARB J.M., AUSTIN C., PESKIN B., LISBONA H., DESAI N., LORET de MOLA J.R. — Fifteen years experience with an *in vitro* fertilization surrogate gestational pregnancy programme. *Hum. Reprod.* 2000, 15, 1075-1078.
- [11] PARKINSON J., TRAN C., TAN T., NELSON J., BATOFIN J., SERAFINI P. — Perinatal outcome after in-vitro fertilization-surrogacy. *Hum. Reprod.*, 1999, 14, 671-676.
- [12] SERAFINI P. — Outcome and follow-up of children born after IVF-surrogacy. *Hum. Reprod.Update*, 2001, 7, 23-27.
- [13] DUFFY D.A., NULSEN J.C., MAIER D.B., ENGMAN L., SCHMIDT D. and BENADIVA C.A. — Obstetrical complications in gestational carrier pregnancies. *Fertil. Steril.*, 2005, 83, 749-754.
- [14] CICARELLI J., BECKMAN L.J. — Navigating rough waters: an overview of psychological aspects of surrogacy. *J. Soc.Issues*, 2005, 61, 21-43.
- [15] SPAR D. — The Baby Business: How Money, Science, and Politics Drive the Commerce of Conception. 2006. Harvard Business School Press: Boston, Massachusetts, USA. 320 p.
- [16] SANGER C. — Developing markets in baby-making: in the matter of baby M. *29 Harvard J. Law & Gender* 2007, 67-97.
- [17] KUCZYNSKI A. — Her body, my baby. *New York Times Magazine*, 30.11.2008.
- [18] MILLER C. — Donated generation. *The New Atlantis*, Summer 2008, 27-44.
- [19] BRINDEN P.R. — Gestational surrogacy. *Hum.Reprod. Update*, 2003, 9, 483-496.
- [20] GOLOMBOK S., MURRAY C., JADVA V., MACCALLUM F., LYCETT E. — Families created through a surrogacy arrangement: parent-child relationships in the first year of life. *Dev. Psych.*, 2004, 40, 400-411.
- [21] GOLOMBOK S., MACCALLUM F., MURRAY C., LYCETT E. — Surrogacy families: parental functioning, parent-child relationships and children's psychological development at age 2. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2006, 47, 213-222.
- [22] GOLOMBOK S., MURRAY C., JADVA V., LYCETT E., MACCALLUM F., RUST J. — Non-genetic and non-gestational parenthood: consequences for parent-child relationships and the psychological well-being of mothers, fathers and children at age 3. *Hum. Reprod.*, 2006, 21, 1918-1924.
- [23] GUICHON J. — The body, emotions and intentions: challenges of preconception arrangements for health care providers. *CMAJ*, 2007, 176, 479-481.
- [24] MORCEL K., GUERRIER D., WATRIN T., PELLERIN I., LEVÈQUE J. — Le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) : clinique et génétique. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*, 2008, 37, 539-546.
- [25] SUBTIL D., SOMMÉ A., ARDIET E., DEPRET-MOSSER S. — Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en terme de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*, 2004, 33 (suppl. au n° 8), 4S9-4S16.
- [26] WAGONNER S.E. — Cervical cancer. *Lancet*, 2003, 361, 2217-2225.

- [27] KAUFMAN R.H., BINDER G.L., GRAY P.M. jr et al — Upper genital tract changer associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Amer. J. Obstet. Gynecol*, 1977, 228, 51-59.
- [28] HERBST A.L., HUBBY M.M., AZIZI F. et al — Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol exposed daughters. *Amer. J. Obstet. Gynecol*, 1981, 141, 1019-1028.
- [29] SPIRA A., GOUDARD J., HENRION R. et coll. — L'administration de diéthylstilbestrol (DES) pendant la grossesse. Un problème de santé publique. *Rev. Epidémiol. Santé Publique*. 1983, 31, 249-272.
- [30] BLANC B., BOUBLI L. (1993) — In *Gynecologie*. 2^e éd., Pradel édit., Paris, p. 405.
- [31] FAGEEH W., RAFFA H., JABBAD H., MARZOUKI A. — Transplantation of the human uterus. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2002, 76, 245-51.
- [32] MCKAY D.B., JOSEPHSON M.A. — Pregnancy in recipients of solid organs — Effects on mother and child. *New Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1281-93.
- [33] De PHILIPPO R.E., BISHOP C.E., FREITAS FILHO L., YOO J.J., ATALA A. — Tissue engineering a complete replacement from a small biopsy of autologous tissue. *Transplantation*, 2008, 86, 208-14.
- [34] COLOMBANI J.M. — L'adoption en France, Rapport remis au Président de la République, mars 2008.
- [35] ANDRÉ M., MILON A., DE RICHEMONT H. — Les rapports du Sénat. Contribution à la réflexion sur la maternité pour autrui. 2007-2008, 421, p. 77-78.
- [36] SALLE B., SUREAU C. — Le prématuré de moins de 28 semaines, sa réanimation et son avenir. *Bull. Acad. Natle. Med*, 2006, 190, 1261-1274.
- [37] GLUCKMAN P/D., HANSON M.A., COOPER C., THORNBURG K.L. — Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 61-73.
- [38] LIEBERMAN N.W. — Early developmental stress and labor behaviour. *Science*, 1963, 141, 824-825.
- [39] CÔTÉ F., FLIGNY C., BAYARD E. et coll. — Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proceeding of National Academy of Science*, 2007, 104, 329-334.
- [40] LECANUET J.P., GRANIER-DEFERRE C., BUSNEL M.C. — Sensorialité fœtale. Ontogénèse des systèmes sensoriels, conséquences de leur fonctionnement fœtal. In *Médecine Périnatale*, Flammarion édit., Paris, p. 201-225.
- [41] CHELLI D., CHANOUFFI B. — Audition fœtale. Mythe ou réalité ? *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2008, 37, 554-558.
- [42] QUERLEU D., RENARD X., CRÉPIN G. — Perception auditive et réactivité fœtale aux stimulations sonores. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1981, 10, 307-310.
- [43] KLINGER C. — Synapses à géométrie variable. — *La Recherche*, 2007, 410, 56-57.
- [44] WIESEL T.N., HUBEL D.H. — a) Effect of visual deprivation mophology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. b) Single-responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J. Neurophysio.*, 1963, 26, 978-993/1003-1017.
- [45] LEDOUX J. — Neurobiologie de la personnalité. Odile Jacob édit., Paris, p. 103-107.

ANNEXE I

Propositions complémentaires

Roger HENRION et Pierre JOUANNET

Éléments à considérer en cas d'autorisation de la Gestation Pour Autrui

Indication de la gestation pour autrui

Elle doit être appréciée par un gynécologue obstétricien expérimenté. Certaines indications sont indiscutables : absence d'utérus ou destruction fonctionnelle d'une grande partie de celui-ci, d'autres le sont moins et demandent à être précisées.

Critères requis pour être gestatrice

Au plan physique :

Elle doit être jeune. L'âge requis est variable selon les pays. A tout le moins, il ne pas doit être inférieur à 21 ans, ni supérieur à 43 ans.

Elle doit être en bonne santé et ne présenter aucune pathologie chronique tels que diabète ou hypertension artérielle.

Elle ne doit pas avoir un mode de vie déréglé (consommation de substances psychoactives, addictions diverses).

Elle ne doit avoir aucun antécédent gynécologique pouvant interférer avec le déroulement de la grossesse.

Elle doit avoir eu au moins un enfant avec grossesse, accouchement et suites de couches normaux.

Elle ne doit pas être plus d'une fois gestatrice, sauf éventuellement pour la même famille.

L'avis d'un conseil génétique doit être envisagé en cas de maladie de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Au plan social :

Elle ne devrait pas être dans un état de totale dépendance financière.

Dans la mesure du possible, elle devrait avoir des affinités avec les parents d'intention. Un certain appariement est souhaitable (mode de vie, religion).

Au plan psychologique :

Elle doit être indemne de toute pathologie psychiatrique.

Ses motivations devraient être précisées : purement altruiste, avec une arrière pensée de réparation quelconque ou de dette vis-à-vis de la société, désir d'être enceinte, considération financière. Chacune de ses motivations doit être approfondie.

Sa capacité de donner l'enfant à la naissance doit être soigneusement appréciée.

Sa capacité à respecter un certain nombre de contraintes devrait également être appréciée : ne pas boire d'alcool pendant la grossesse, ne pas fumer, ne pas avoir de rapports sexuels avec son mari pendant huit semaines précédant l'implantation de l'embryon.

Elle ne devrait pas avoir d'antécédents de maltraitance ou d'abus sexuels pendant son enfance.

Elle doit être parfaitement informée des conséquences et des risques de sa décision et donner son consentement éclairé. De même, l'opinion du mari devrait être recueillie et son consentement clairement exprimé.

Critères requis pour le couple d'intention

La stabilité du couple doit être appréciée au regard du projet parental.

Aucun des deux membres du couple ne doit souffrir de troubles psychiatriques.

Le couple doit être en âge d'assurer l'éducation et l'avenir de l'enfant.

Le désir de devenir parent doit être réel. Désirer un enfant ne veut pas dire devenir le parent de cet enfant. Cela suppose une dynamique qui doit s'enclencher.

Le passé médical difficile de la mère d'intention, susceptible de laisser des traces psychologiques profondes, devrait être exploré.

Mise au point sur certaines décisions éventuelles particulièrement délicates

L'entente entre la gestatrice et les parents d'intention doit être parfaitement claire et congruente quant à des décisions particulièrement délicates pouvant se poser au cours de la grossesse ou à l'accouchement, et doit être formalisée :

Conduite devant une grossesse multiple (réduction embryonnaire ?)

Conduite devant la découverte d'une malformation (interruption de grossesse, poursuite de la grossesse ?)

Conduite en cas de réanimation nécessaire (grands prématurés, mort apparente).

Allaitement, date et modalités de la remise de l'enfant, droit de visite de la mère porteuse.

Entente sur le suivi de la grossesse, le lieu et le mode d'accouchement.

Un test ADN doit être fait sur l'enfant à la naissance.

Rémunération

La couverture de tous les frais médicaux ou autres directement liés à la grossesse doit être envisagée avant la grossesse. Certains devraient logiquement être à la charge de l'état, d'autres non (frais de justice, rétribution d'un avocat par exemple).

Un dédommagement raisonnable de la gestatrice par le couple d'intention est souhaitable.

Établissement d'un protocole médical

Il serait souhaitable de limiter le nombre d'embryons transférés afin d'éviter les grossesses multiples et, si possible, de ne transférer qu'un seul embryon.

Les mêmes précautions de sécurité sanitaire que pour un don de sperme et d'ovocyte devraient être utilisées pour maîtriser le risque de contamination virale de la femme enceinte.

Un bilan préconceptionnel rigoureux est indiqué ainsi qu'une surveillance particulièrement attentive de la grossesse.

Un accompagnement spécifique, notamment dans la période sensible du post-partum, serait indispensable.

Une répartition des coûts financiers devrait être envisagée, la collectivité publique n'ayant pas à prendre en charge l'intégralité des frais entraînés par cette grossesse si particulière.

COMMUNICATION

Une démarche évaluative en assistance médicale à la procréation est-elle possible ? L'expérience des CECOS (Centres d'étude et de conservation du sperme et des œufs humains)

MOTS-CLÉS : TECHNIQUES D'ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCREATION. INSÉMINATION ARTIFICIELLE

*Is an evaluative approach to medically assisted reproduction feasible ?
The experience of CECOS (Centers for the study and storage of human sperm and eggs)*

KEY-WORDS (Index medicus) : REPRODUCTIVE TECHNIQUES, ASSISTED. INSEMINATION, ARTIFICIAL.

Georges DAVID *

RÉSUMÉ

L'insémination artificielle intra conjugale (IAC) a marqué, au début du XIX^e siècle l'irruption de la médecine dans le domaine jusqu'alors strictement personnel de la procréation, provoquant de vives résistances de la société. Ces réticences ont redoublé, au XX^e siècle, lorsque l'artifice technique s'est doublé d'un artifice de filiation du fait du recours à un donneur (IAD). D'où le rejet d'une telle pratique, aggravée par la vénalité du don. Cependant la prise de conscience à partir des années 50 du rôle jusqu'alors sous-estimé de l'infertilité masculine plaidait pour un recours au pis-aller qu'était l'IAD. Encore fallait-il la rendre moralement acceptable. Ce fût l'objectif de l'initiateur du premier CECOS, créé en 1973, qui proposa, à titre expérimental, un programme d'application fondé, d'une part sur le don de sperme bénévole et gratuit, de la part de couples féconds, expression de compréhension et d'entraide apportée aux couples inféconds, d'autre part sur un encadrement technique rigoureux permis notamment par la congélation du sperme. Le succès de cette tentative fut marqué : — par l'extension de l'expérience au plan national avec la constitution d'un réseau d'une vingtaine de centres adoptant la même politique qui a été à l'origine de la naissance de plus de 50 000 enfants ; — par l'adoption des principes initiaux par le législateur dans les lois de bioéthique de 1994 et de 2004. Cette expérience concrète démontre l'intérêt de

* Membre de l'Académie nationale de médecine

soumettre toute innovation dans le domaine de l'Assistance à la procréation (AMP) à une évaluation objective, seule apte à apporter des données factuelles permettant de valider, modifier, voire récuser, une pratique nouvelle.

SUMMARY

Initial attempts at intraconjugal artificial insemination in the early 19th century marked the ingress of medicine into the field of procreation, which had previously been a strictly personal matter. The practice was hotly criticized by many sections of society. Objections grew still further in the 20th century, when the very notion of filiation was challenged by the use of sperm donors. This new practice was rejected, particularly as the donors were remunerated. However, increased awareness of the frequency of male infertility in the 1950s led to greater acceptance of sperm donors as a last-chance option for infertile couples. The aim of the founder of the first CECOS, established in 1973, was to make this practice morally acceptable for society. An experimental program was set up, based on unpaid, voluntary sperm donation by fertile couples, as a gesture of solidarity towards infertile couples, with strict technical procedures, including sperm storage by freezing. The success of this early work led to the creation of a network of about 20 similar centers throughout France. More than 50 000 children have since been born, and the guiding principles have since been enshrined in the Bioethics laws of 1994 and 2004. This example illustrates the need to objectively evaluate all innovations in the field of assisted reproduction.

INTRODUCTION

Le rapport sur la Gestation pour autrui (GPA) présenté précédemment par Roger Henrion et Claudine Bergoignan-Esper, constatant le manque de données objectives sur les risques tant physiques que psychologiques d'une telle pratique, soulignait, dans son chapitre 8 la nécessité, en cas d'ouverture législative, d'une « phase d'évaluation objective et contradictoire » [1]. Une telle proposition si elle semble pleine de logique dans le cadre d'une médecine qui a l'obligation de fonder ses interventions sur les données les plus éprouvées, soulève cependant une objection majeure. Une telle démarche est-elle concrètement réalisable ? Cette question combien légitime peut trouver sa réponse dans un précédent. C'est celui des CECOS dont j'ai eu le privilège d'être l'initiateur. J'en reprendrai ici les étapes, non sans m'excuser auparavant auprès de nombre de confrères, en particulier les Gynécologues-Obstétriciens, qui connaissent cette aventure et parfois même y ont plus ou moins directement participé.

CRÉATION DU PREMIER CECOS

Le Journal officiel du 9 février 1973 comportait l'annonce de la création d'une association intitulée Centre d'étude et de conservation du sperme humain (CECOS).

Elle avait pour objet « l'étude du sperme humain normal et pathologique ainsi que la conservation du sperme destiné à des besoins de recherche et de thérapeutique » Cette formulation quelque peu elliptique avait fait l'objet d'échanges pointilleux avec les autorités de tutelles, la Direction de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et le ministère de la Santé. En effet derrière ce libellé se dissimulait le projet d'entreprendre deux types de conservation : d'une part la conservation préventive chez des hommes menacés de stérilité par l'obligation de traitements à risques gonadotoxiques, cette autoconservation ne posant que des problèmes techniques ; d'autre part la conservation de sperme de donneurs en vue de répondre à des demandes d'inséminations artificielles de la part de couples stériles. C'était ce deuxième objectif marquant en fait une reconnaissance de l'Insémination artificielle avec sperme de donneur(IAD) qui avait suscité une tenace opposition des autorités de tutelle.

Pour en comprendre les raisons il faut se reporter au climat moral qui entourait l'IAD au milieu du siècle dernier.

LES SULFUREUX DEBUTS DE L'IAD

Geste technique remarquablement simple, l'insémination artificielle (IA) a été découverte à l'aube du XIX^e siècle, à peu près simultanément en France et en Angleterre [2]. Dans notre pays, bien que limitée à l'insémination intraconjugale (IAC), elle rencontre une opposition majeure la refoulant dans une pratique clandestine. Raison de l'opposition : l'intrusion de la médecine, pour la réalisation d'un acte contre nature, dans le domaine le plus intime de l'individu et du couple la procréation. L'apparition, au début du XX^e siècle aux États-Unis de l'insémination avec un sperme de donneur ne fait qu'aggraver son cas.

En 1949, l'Académie des Sciences morales et politiques, interrogée par l'Ordre des médecins, déclare : « *Le fait d'intégrer frauduleusement dans une famille un enfant qui portera le nom du père légal et qui s'en croira le fils doit être considéré comme une atteinte aux assises du mariage, de la famille et de la société* » [3].

Cependant la pratique se développe dans la clandestinité et la question se pose avec d'autant plus d'acuité que l'on commence à reconnaître le rôle possible de l'infertilité masculine. En 1957 la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française ose mettre à son programme « L'étude médicosociale de l'insémination artificielle ». Le rapport témoigne d'une évolution à l'égard de l'IAC, mais l'IAD est condamnée dans des termes voisins de ceux de l'Académie des sciences morales et politiques puisqu'elle constitue : « *Un avilissement, une dégradation ou une méconnaissance de la dignité humaine* » [4].

UNE VOLONTÉ DE RÉHABILITATION

Ayant ouvert, en 1969, au Centre hospitalier de Kremlin-Bicêtre le premier laboratoire hospitalier consacré à l'étude de l'infertilité, particulièrement masculine, j'ai été vite confronté à la demande de couples dont l'IAD était la seule possibilité d'avoir un enfant. Il était impossible de répondre, dans le système hospitalier à leur demande, les laissant à la quête d'une filière d'IAD, souvent onéreuse et toujours culpabilisante.

A l'analyse la condamnation sociale se fondait sur trois arguments, auxquels il convenait d'apporter une réponse : — **la violation de la loi naturelle** ; mais n'est-ce pas le devoir de la médecine de réparer les effets éventuellement néfastes qu'inflige parfois la nature ; — **l'assimilation simpliste à l'adultère** qui se caractérise à la fois par des rapports sexuels extraconjugaux et une dissimulation, alors que l'IAD ne comporte ni l'un ni l'autre ; — **le caractère frauduleux et vénal de la pratique** avec le recours à un jeune donneur motivé exclusivement par une rétribution.

Inspiré par une expérience antérieure vécue dans le cadre de la transfusion qui avait permis de remplacer le donneur rétribué par le don anonyme et gratuit, permettant de confronter la société au devoir du don , j'imaginai que ce pouvait être une base pour une opération de moralisation, de réhabilitation de l'IAD [5].

Cette moralisation reposait à mes yeux sur un changement dans les représentations et dans les pratiques. Pour cela il fallait :

Reconnaître la légitimité de la demande d'IAD dès lors que le couple faisait preuve d'une parfaite conscience des particularités d'une filiation paternelle fondée sur les seuls liens sociaux et affectifs, à l'exclusion du lien biologique ;

Sortir la pratique de la clandestinité en l'organisant autour d'une structure hospitalière pivot, encore une fois à l'image des centres de transfusion, avec un ensemble de missions : recrutement des donneurs ; conservation des spermés ; contrôle des indications et acceptation des demandes des couples ; adéquation des spermés en fonction des caractéristiques donneur-receveuse ; enregistrement des résultats et exploitation épidémiologique des données ; l'ensemble de ces opérations devant répondre à une stricte confidentialité. Il faut souligner que cette structure hospitalière n'avait pas à réaliser les inséminations qui restaient à l'initiative des gynécologues aussi bien du secteur privé que du secteur hospitalier à la condition d'observer un protocole et de fournir les données selon un modèle standardisé. L'introduction d'une telle structure s'interposant entre don et insémination était rendue possible par la possibilité récente alors du recours à la congélation du sperme.

Réhabiliter le don en gommant deux ambiguïtés, le paiement du donneur et son intervention prêtant à un rapprochement avec l'adultère. Ceci fut obtenu en posant le double principe que le don devait être gratuit et provenir d'un homme appartenant à un couple ayant déjà procréé et ayant la plein accord de son épouse. Ce qui a été imagé par l'expression « don d'un couple fécond à un couple infécond ». Dans

de telles conditions l'argument de l'adultère était déplacé. L'exigence de paternité pour le donneur permettait la nette distinction entre sa descendance propre et celle du couple receveur. Il y avait don de gamètes et non d'enfant.

Mais il restait à faire la preuve que cette nouvelle politique misant sur la reconnaissance de l'infertilité masculine, une moralisation du don et la conservation par congélation était réaliste, ce dont doutaient nombre de spécialistes de la reproduction, dont notre collègue Alfred Netter qui dans son service à Necker avait ouvert un centre d'insémination local recourant à l'innovation de la congélation mais toujours fondé sur le recours à des donneurs célibataires rétribués.

UN PROJET STRICTEMENT ENCADRÉ

Le murissement du projet s'était accompagné de nombreux échanges non seulement avec le groupe encore très réduit de mes collaborateurs mais avec des collègues d'autres disciplines, voire avec des non médecins, philosophes, sociologues et religieux. Pour la partie méthodologique j'avais trouvé d'emblée un accueil très favorable de la part de Daniel Schwartz, professeur de statistique et d'épidémiologie au CHU de Bicêtre. Ce fut le début d'une collaboration féconde qui ne fit que se renforcer au fil du temps.

Le projet devait s'enrichir encore d'un autre objectif, la préservation à long terme du sperme d'hommes soumis à des thérapeutiques stérilisantes en particulier du fait d'affections cancéreuses.

L'ampleur du programme et ses incertitudes soulevaient bien des interrogations. Était-il susceptible de recueillir l'adhésion de la société ? De gagner la confiance des couples stériles ? D'engager la coopération des gynécologues sur des bases comportant pour eux d'évidentes contraintes ? De susciter des donneurs exclusivement animés par une pure générosité ?

Deux autres aspects, au plan technique, posaient encore problème : — l'efficacité et l'innocuité du sperme congelé n'avait pas fait l'objet d'études très poussées — l'incertitude était encore plus grande pour le maintien à long terme du pouvoir fécondant du sperme humain congelé qui conditionnait l'autoconservation préventive.

Mais l'obstacle principal à cette entreprise, qui se voulait à visage découvert, était évidemment d'obtenir une autorisation officielle de la part des autorités de tutelle. La présentation du projet à la Direction de l'AP-HP ne laissa pas augurer une réponse positive. Le dossier bloqué pendant plusieurs mois fut l'objet brusquement d'un intérêt inattendu. L'explication en était l'indignation du chef d'un service de gynécologie-obstétrique, farouchement opposé à l'IAD qui, ayant découvert que l'un de ses collaborateurs se livrait à une telle pratique dans son service, avait sommé la direction générale de prendre position. Cette dernière saisit alors le ministère de la Santé. Le Ministre d'alors, Michel Poniatowski, donna une acceptation de principe.

Mais ce fût son successeur, Simone Veil, qui prit le relai pour définir avec la direction de l'AP les modalités et les conditions d'une ouverture. Ces conditions étaient au nombre de trois : — l'opération, étant données ses incertitudes et les réserves morales dont elle était l'objet, ne devait pas engager l'administration hospitalière, la solution étant la constitution d'une association de statut Loi de 1901 ; — le directeur devait être soumis à l'autorité d'un conseil d'administration et scientifique présidé par une personnalité médicale indiscutable acceptant d'apporter sa caution personnelle ; ce fut Robert Debré qui répondit sans hésitation à cette responsabilité ; — le Conseil d'administration devait comporter, outre des représentants des autorités de tutelle et de l'Ordre des médecins, des spécialistes de différentes disciplines plus ou moins directement concernées, mais avec la spécification d'une répartition équilibrée entre les personnalités a priori favorables et celles défavorables à l'IAD.

Cette unité distincte du laboratoire hospitalo-universitaire prit le nom de « Centre d'étude et de conservation du sperme » communément désigné sous son acronyme CECOS.

L'obligation d'une démarche objective nécessitait l'élaboration d'un protocole. C'est ici que la coopération avec Daniel Schwartz se révéla particulièrement précieuse. Le protocole devait définir — les conditions d'inclusion et de prise en charge par la chaîne de traitement comportant à la fois l'échelon central, le CECOS et les échelons périphériques c'est-à-dire les gynécologues hospitaliers et privés pratiquant les IAD ; — le recueil standardisé des données ; - le traitement des données par l'unité de statistiques de l'Inserm dirigé par D. Schwartz.

DU CENTRE INITIAL AU RÉSEAU NATIONAL

Bien des collègues de province, urologues, gynécologues ou biologistes de la reproduction avaient suivi avec intérêt la démarche initiée à Bicêtre. La décision du ministère de la santé d'autoriser la mise en œuvre dans cet hôpital d'un programme dont ils partageaient pleinement l'esprit leur fournit l'occasion d'imiter cet exemple. Pour bénéficier de la tolérance conditionnelle qui avait été accordée au centre parisien, ils adoptèrent le même statut, les mêmes principes et règles de fonctionnement et, pour bien signifier cette identité, la même dénomination simplement complétée par une précision géographique.

C'est ainsi que dès 1973 s'ouvrait le premier de ces Cecos nationaux, celui de Nancy. En 1974 suivaient ceux de Lyon, Marseille, Lille, Besançon et Bordeaux. Bientôt on arrivait à un total de vingt centres [6]. Ainsi en moins de dix ans s'était formé un réseau national qui avait la triple particularité :

- de ne pas avoir été la résultante d'un programme conçu par une autorité administrative centrale
- d'être homogène dans ses modalités de fonctionnement

— d'être animé d'une exigence commune d'exemplarité tant dans les aspects éthiques que techniques.

En 1981 cet état d'esprit assez rare de coopération sans compétition s'est traduit par la constitution d'une Fédération française des centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (Fédération des CECOS). On peut souligner qu'il n'existe dans aucun autre pays une organisation nationale identique [7].

La mise en commun des données a donné à cet ensemble la possibilité d'apporter des résultats qui ont conforté la politique générale adoptée initialement, d'en prouver l'efficacité, mais aussi dans certains cas de répondre à des alertes concernant des événements imprévus.

DES ACQUIS MAIS AUSSI DES ALERTES ET DES IMPRÉVUS

L'objectif initial de réhabilitation de l'IAD a été rapidement acquis, marqué par une rapide disparition des pratiques clandestines, par une totale adhésion des couples demandeurs et des donneurs à la politique proposée et par la montée en puissance de tous les indicateurs d'activité. C'est ainsi que le bilan global depuis la fondation en 1973 jusqu'en fin 2006 pouvait faire état de : 69 634 demandes de couples ; 16 661 donneurs ; 47 391 grossesses obtenues.

Cependant à deux reprises de sérieuses alertes avaient jeté une inquiétude quant à la possibilité de risques insoupçonnés jusqu'alors.

La première alerte visait la conservation à long terme du sperme humain. Elle reposait sur une publication d'une équipe américaine renommée [8] qui faisait état d'une perte notable et assez rapide dans le temps de la vitalité des spermatozoïdes après congélation. Cette menace compromettait le programme d'autoconservation qui devait répondre à des conservations de longue durée se mesurant en années voire en décennies. Heureusement la vérification sur les échantillons conservés qui avaient nécessité un certain recul allait permettre de corriger cette vue pessimiste [9].

Une deuxième alerte allait poser une question beaucoup plus grave, celle d'un risque d'augmentation des risques de malformation particulièrement celui de trisomie 21 après IAD [10] qui avait été publié par une équipe canadienne également renommée. Un premier recensement des observations réunies par l'ensemble du réseau ne permettait pas d'éliminer cette possibilité du fait de l'effectif encore insuffisant [11] Mais par la suite avec l'augmentation des effectifs [12, 13], ce risque pouvait être totalement éliminé. Ce dernier cas a démontré la valeur particulière d'un réseau permettant d'apporter des effectifs sans équivalent dans la littérature internationale.

Cependant depuis quelques années un problème imprévu initialement a surgi, à propos d'une des dispositions majeures de la politique inaugurée par les CECOS en matière de don de gamètes, l'anonymat des donneurs. Ce sera d'ailleurs une des

questions majeures qu'aura à traiter le législateur à l'occasion de la révision des lois de bioéthique. Les CECOS ont accumulé sur ce point des données objectives qui devraient là aussi constituer des bases plus solides à des discussions restant trop souvent au plan théorique.

Cette expérience des CECOS, initialement centrée sur l'utilisation du sperme, s'est secondairement étendu à la conservation des embryons, ce qui explique maintenant que dans le sigle la lettre O a été utilisée pour recouvrir le terme d'« œufs » expliquant l'intitulé actuel: « Centres d'étude et de conservation des Œufs et du sperme humain »

CONCLUSION

L'exemple des CECOS démontre la nécessité, dans le domaine encadré par les lois de bioéthique, de soumettre les pratiques nouvelles à une période d'évaluation contrôlée qui permet d'en explorer les avantages mais aussi les risques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HENRION R., BERGOIGNAN-ESPER C. — La gestation pour autrui. Rapport, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, 193, n° 3, ...
- [2] DAVID G. — Les débuts de l'insémination artificielle au XIX^e siècle. *La vie des sciences*, 1987, 4, 449-458.
- [3] Académie des Sciences morales et politiques, rapport. *Compte rendus*, 1949, 238-239.
- [4] CHOSSON J. — Étude médico-sociale de l'insémination artificielle. *Bul. Féd. Soc. Gyné. Obs.*, 1957, *Ibis*, 309-390.
- [5] DAVID G. — Don et utilisation du sperme. In *Actes du Colloque Génétique, Procréation et Droit*. Actes Sud Hubert Nyssen édit., 1985, 203-224.
- [6] DAVID G. — L'Insémination artificielle et le système CECOS. In *l'insémination artificielle, CECOS*, Masson édit. 1991, 1-20.
- [7] DAVID G., PRICE W.S. — Human artificial insemination and semen preservation. Plenum Press edit., New-York 1980.
- [8] SMITH K.D., STEINBERGER E. — Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. *JAMA*, 1973, 223-774.
- [9] DAVID G., CZYGLICK F. — Limits of long term semen preservation In *Human artificial insemination and semen preservation* Plenum Press edit., 1980, 179-181.
- [10] FORSE R.A., ACKMANN C.F.D., FRASER F.C. — Possible teratogenics of artificial by donor. *Clin. Genet.*, 1985, 28, 23-26.
- [11] CECOS, LE LANNOU D. — Artificial procreation with frozen donor semen: experience of the French Federation CECOS. *Human Reprod.*, 1989, 7, 757-761.
- [12] CECOS, THEPOT F., MAYAUX M.J., CZYGLICK F. — Incidence of birth defect after artificial insemination with frozen donorspermatozoa, a collaborative study of the French CECOS Federation on 11 535 pregnancies. *Human Reprod.*, 1996, 11, 2319-2323.

- [13] LANSAC J., THEPOT F., MAYAUX M.J., CZYGLICK F., WACK T., SELVA J. — Pregnancy outcome after artificial insemination or IVF with frozen semen donor ; a collaborative study of the French CECOS Federation on 21957 pregnancies. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1997, 74, 223-228.

Intervenants à la discussion pour la gestation pour autrui (GPA)

M. Jean-François MATTEI *

La gestation pour autrui (GPA) est un sujet récurrent qui revient cycliquement à la mode. En 1990, j'avais déjà personnellement débattu avec le Docteur Sacha Geller, médecin marseillais créateur d'Alma Mater puis de l'Association des sœurs de Sainte Sarah.

La controverse ayant été portée devant la justice, la Cour de Cassation s'est prononcée en séance plénière après avoir entendu, évènement exceptionnel, notre regretté confrère le Professeur Jean Bernard en tant qu'*amicus curiae*. Tout au long de sa déclaration celui-ci avait plaidé pour l'enfant et c'est au nom de l'intérêt supérieur de l'enfant qu'il avait exprimé toute son opposition à la méthode. En 1991, cette intervention a certainement joué un rôle important dans l'établissement de la doctrine par la Cour de Cassation qui a jugé que la GPA devait demeurer interdite. C'est la raison pour laquelle dans la loi de 1994, j'ai repris les attendus de la Cour, eux-mêmes reflet de l'illustre médecin humaniste empreint de compassion que nous avons connu. Et rappelant cela, je rappelle le fil rouge médical qui doit être le nôtre dans cette enceinte.

Ce que je souhaite néanmoins souligner, c'est que le sujet réapparaît maintenant, non pas parce qu'il aurait pris une ampleur particulière, mais parce que ses partisans ne pouvant espérer une loi spécifique, entendent bien saisir la révision programmée de la loi de Bioéthique pour s'y glisser fort opportunément. Certes, on peut les comprendre, mais au fond, il s'agit davantage d'une démarche d'opportunité pour profiter de cet effet d'aubaine législative que d'une nécessité pressant le droit de s'adapter aux mœurs comme il arrive parfois.

Pour autant, il est vrai que nous vivons une époque où, d'une part on sacralise le désir des parents et le droit à l'enfant, d'autre part on diabolise ceux qui voudraient tenter de rappeler quelques données de bon sens. Entre le diable et le bon dieu, il faut donc se féliciter que notre Compagnie soit saisie de la question et bien avoir conscience que notre responsabilité est grande.

Je considère que le rapport présenté au nom du groupe de travail est d'une excellente facture. Je le trouve bien documenté, consciencieux et objectif dans sa présentation.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Il faut en être reconnaissant à tous ceux qui y ont contribué.

Je voudrais néanmoins attirer votre attention sur certains aspects qui, à mon sens, méritent d'être soulignés, voire argumentés. Je terminerai en vous faisant part ensuite de ma recommandation.

Pour simplifier les choses, je dirai que dans la GPA, il y a quatre personnages, ou groupes de personnages en quête d'auteur : le médecin, le couple d'intention, la gestatrice mais aussi son conjoint et leurs enfants, enfin, l'enfant lui-même, encore à l'état de projet

Le médecin

Doit-il accepter d'être l'instrument de l'évolution de notre société au même titre qu'un simple prestataire de service ? Sans jamais s'interroger sur la portée de son geste ? Ou à l'inverse, doit-il donner son sentiment sur l'avenir de l'enfant ? C'est à ce point précis que nous sommes concernés au premier chef, car n'oublions pas que notre mission est certes médicale, mais elle est aussi sociale et médico-sociale. La pédiatrie sociale, la psychiatrie sociale, la gynécologie sociale et la médecine entière en témoignent. Nous savons tous que le médical et le social ne peuvent longtemps s'ignorer. Je récusé donc la prise en compte du seul aspect médical au sens strict et réducteur. D'ailleurs, le rapport le dit très bien, personne ne peut apprécier par avance les conséquences sur l'enfant de cette odyssée pré et périnatale. Cela est d'autant plus grave qu'à la différence de toute grossesse qui comporte toujours sa part d'inconnu, il s'agirait en la circonstance, d'une prise de risques volontaire et consciente des médecins, de la société et de l'Etat. La dernière version du rapport mentionne clairement que les neuf mois de gestation ne sont pas anodins, ni pour la mère, ni pour l'enfant. Peut-on, malgré cela, passer outre et persévérer ? Ou même simplement ignorer de tels risques ? Enfin, chacun comprend qu'il s'agirait de considérer l'utérus de la gestatrice comme un simple incubateur. Au demeurant, les américains ne s'embarrassent pas de la référence à la femme, puisqu'ils parlent de « ventres à louer » comme si ces ventres étaient désincarnés. Sans même évoquer l'utérus artificiel, à mon sens c'est s'engager dans une déshumanisation de la maternité. Parce qu'un médecin ne peut accepter qu'on déshumanise la maternité, je suis certain qu'il nous faut prendre parti.

Le couple d'intention

C'est lui qui, paradoxalement peut-être, pose le moins de problèmes car depuis les premières méthodes d'assistance médicale à la procréation, nous savons bien comprendre les situations des couples infertiles. Nous savons bien que la quête d'enfant est aussi un combat contre la mort. Nous connaissons ces visages et ces détresses. C'est pour eux, que nous sommes allés déjà très loin dans l'évolution de nos pratiques et je vous rappelle que j'y ai pris toute ma part. Mais, selon le syndrome bien connu de la glissade, dans le domaine des innovations, on fait un pas,

puis un autre, puis encore un, pour un jour se trouver là où l'on n'avait jamais imaginé aller, où l'on n'aurait jamais voulu aller.

À mon sens, il faut à un moment savoir marquer un arrêt et je pense que la GPA est un tel moment.

On pourra objecter que si nous ne le faisons pas d'autres le feront, alimentant davantage encore un tourisme procréatif avantageant les fortunés et pénalisant les plus pauvres. J'entends parfaitement cet argument mais je veux tenter d'y répondre par deux objections.

Une objection de principe car accepter de calquer sa conduite sur celle des autres revient à renoncer à toute espèce d'exigence pour, finalement, se retrouver sur une sorte de plus petit commun dénominateur éthique. D'ailleurs, pourquoi n'appliquons-nous pas l'éthique espagnole en matière de transplantation d'organes puisque l'Espagne ne connaît pas de problème de pénurie d'organes ? Pourquoi n'accepte-t-on pas la rétribution des donneurs de sang et l'achat des gamètes quand d'autres pays le font ? Pourquoi venons-nous de confirmer notre refus de l'acte d'euthanasie quand d'autres l'autorisent ? Et je pourrais poursuivre la litanie des différences. Il n'est pas jusqu'aux États-Unis qui ne connaissent des législations opposées d'un État à l'autre, qu'il s'agisse notamment d'interruption de grossesse et d'assistance médicale à la procréation. Ma conviction est que ce n'est pas parce que tel ou tel pays autorise telle ou telle pratique que nous sommes dispensés d'un examen critique et d'une prise de décision qui nous soit propre. En aucun cas nous ne devons abdiquer notre conception de la dignité humaine devant des considérations économiques et/ou géographiques.

J'ajoute, et ce n'est pas le moins important, que cet argument consistant à vouloir lutter contre le tourisme procréatif est inopérant. Compte tenu des critères de sélection des couples, des conditions requises (et je pense, notamment, aux propositions complémentaires de Roger Henrion et Pierre Jouannet), il y aura infiniment moins d'élus que de candidats. Les couples déçus, désormais porteurs d'une double injustice à leurs yeux, stérilité et refus de la GPA, continueront de grossir les carnets des intermédiaires peu scrupuleux. C'est, à mon sens, une raison qui n'est guère convaincante.

Enfin, concernant le distinguo qui est fait entre la gestatrice simple — si je puis dire — et la génitrice également gestatrice, il peut aider à faire accroire l'idée qu'on est audacieux sans trop, donc mesuré, mais je pense que ce distinguo ne tiendra qu'un seul été devant tous les arguments issus de la pratique des dons de gamètes. Si la gestation pour autrui était légitimée, comment pourrait-on maintenir longtemps l'interdiction du don d'ovule qui pourrait lui être associée ?

La gestatrice

Je ne vais pas m'attarder longtemps sur les considérations d'argent. Elles sont bien exposées dans le rapport et rencontrent, j'en suis sûr, un consensus général. Accepter

de porter un enfant et l'abandonner à la naissance contre de l'argent est une injure au passé révolu de l'esclavage. Nous retombons bien bas. Je ne parle pas tant de nous qui résistons encore, que de nombreux pays développés qui n'ont pas autant de scrupules.

Mais je suis très préoccupé comme pédiatre et viscéralement défenseur de l'enfant que celui-ci puisse faire l'objet d'un contrat, ou d'une convention, ou de tout autre synonyme. Pourtant, entre un couple qui commande, une gestatrice qui s'engage, l'objet de l'accord est bien l'enfant. Je ne pense pas que ce soit un bon départ dans la vie.

Je suis gêné, car parmi toutes les motivations des gestatrices, celle qui s'impose, au point d'être quasi exclusive, est bien le besoin d'argent. N'est-ce pas cet argent qui conduit le conjoint de la gestatrice à l'accepter enceinte d'un autre que lui, à faire comme s'il ne se passait rien, à s'imposer avec elle, une hygiène et des contraintes de vie ? Quant à l'enfant — ou les enfants —, existant déjà dans ce couple, ils vont assister à cette grossesse sans toujours comprendre pourquoi il n'y aura aucun bébé à son terme ? À moins qu'on leur explique qu'il a été donné... et là, je laisse volontiers la place aux pédopsychiatres.

Les aspects juridiques ne sont souvent pas très éloignés de la médecine. Je ne vais pourtant pas insister sur toutes les contraintes dans le suivi d'exécution du contrat, sur l'évaluation de l'enfant à la naissance, sur les changements de décision, sur les remords éventuels à distance. En l'occurrence il conviendrait pour légitimer tout cela de faire en sorte que désormais la mère ne soit plus obligatoirement celle qui accouche ? Fin le « *mater semper certa est* » ! Ce qui revient au passage, à légitimer l'abandon d'enfant. Et là encore, nous ne pouvons pas rester silencieux.

L'enfant

Sans vouloir jouer les Cassandre... chacun peut penser que l'enfant ne bénéficiera pas de toutes ses chances pendant la grossesse. Pas de complicité avec sa mère — pardon sa gestatrice, pas de ces moments d'intimité qui préparent l'avenir. On comprend parfaitement que la gestatrice ne souhaite pas établir de liens avec celui auquel elle ne veut pas s'attacher puisqu'elle va le donner à d'autres. Elle éprouve intimement le besoin de se protéger par avance. Pourtant, souvent des liens se nouent malgré tout. Il n'y a pas d'anonymat dans la GPA et, après la naissance, l'envie s'impose de revoir l'enfant qu'on a porté. Mais quelle signification et quel cadre donner à ces échanges ? S'agira-t-il des liens affectueux que peut conserver une nounou qui a gardé des enfants ? S'agira-t-il d'un droit de visite au titre de sa fonction de gestatrice ? Et que faire en cas de refus des parents ? D'ailleurs, au-delà même du droit, on crée des situations dont la logique nous échappe au gré des sentiments, des attachements, du désir de savoir ou de la capacité d'oubli. L'enfant devenu grand voudra peut-être, de toute façon, voir le visage de celle dont il ne connaît que le ventre. Le rapport explique très bien tous les doutes exprimés par les spécialistes consultés sur le

développement de ces enfants, de leurs passages difficiles à certaines périodes de leur vie.

Ma conviction est que nous ne pouvons pas laisser croire que nous resterions neutres sur des questions aussi graves.

CONCLUSION

Ma conviction est qu'on ne change pas les fondements de l'exercice médical au gré des modes sociétales. Que la médecine évolue au rythme des progrès scientifiques et techniques, certes, mais la GPA ne relève d'aucun de ces progrès. En fait, il y a derrière nombre de ces sujets tels que la GPA une véritable déconstruction des liens et des rapports entre les personnes et entre les générations, avec une recherche de liberté absolue gommant l'appartenance à une société. C'est parce que nous sommes, aussi, comptables des liens nécessaires à l'enfant que j'ai sollicité le privilège de m'adresser à vous.

Après une longue réflexion, je donne mon accord au rapport dans son exposé des faits, en revanche je souhaite vivement que notre Compagnie exprime nettement un avis défavorable sur la pratique de la gestation pour autrui.

M. Claude SUREAU *

Il n'est dans mes intentions ni de rappeler les éléments très précisément exposés par Roger Henrion et Georges David, ni de contester toutes les affirmations de Jean-François Mattei. Je partage même le sentiment de celui-ci sur certains points : par exemple, comme lui, je pense que la réalité du drame de l'infertilité ne justifie pas le recours à toutes les méthodes palliatives mises en œuvre dans certains pays étrangers ni que celles-ci représentent un exemple qu'il serait légitime de suivre. Le rapport dans son ensemble, et la résolution originelle des rapporteurs, ne constituent d'ailleurs en rien une incitation à se déterminer en faveur de la GPA ; cette résolution invite, très prudemment, à envisager une évaluation soigneuse des conséquences, médicales au premier chef, mais aussi psychologiques, sociétales, humaines en un mot, de celles-ci au cas où le législateur envisagerait, fut-ce à titre dérogatoire ou temporaire, la mise en œuvre d'une telle pratique.

Jean-François Mattei considère que cette éventualité réaliserait une véritable rupture avec une tradition juridique établissant « des principes fondateurs essentiels » qu'il a longuement exposés, et que nous connaissons déjà fort bien. Or la référence à de tels principes « fondateurs » n'est pas totalement convaincante : elle ne tient pas compte de l'évolution de la société et des conséquences que celle-ci induit sur la jurisprudence comme sur le droit positif .

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Faut-il rappeler le flou qui entourait le recours, discret et incontrôlé, au don de gamètes jusqu'à ce que Georges David introduise une régulation de fait, qui ne fut d'ailleurs entérinée par la loi que vingt et un ans plus tard ? Faut-il rappeler l'émotion qui saisit notre société (et notre Parlement) lorsqu'à la demande du Général de Gaulle, Lucien Neuwirth proposa l'acceptation des diverses formes modernes de contraception, suscitant alors des oppositions émanant, assez paradoxalement, d'horizons politiques ou confessionnels pourtant traditionnellement opposés ? Faut-il rappeler les injures qu'a subies Madame Veil lorsqu'à la demande du Président Giscard d'Estaing elle réussit à éviter les conséquences humaines, et au premier chef médicales, qu'entraînait la pratique illicite de l'interruption de grossesse ? Lors de toutes ces discussions, aussi, les « principes fondateurs essentiels » furent invoqués ; et puis le temps a passé, les esprits se sont apaisés, qu'elles que puissent demeurer les convictions personnelles et la référence à celles-ci pour déterminer les comportements individuels.

L'étude des conséquences de ces comportements et de leur régulation par la loi demeure une question majeure et c'est précisément celles-ci dont la motion proposée par les rapporteurs envisage l'évaluation « rigoureuse, objective, contradictoire et strictement encadrée ».

Dans ces conditions, il faut bien reconnaître que l'argument conduisant à parler d'« essai d'enfant » n'a pas plus de sens que celui qui viserait à s'opposer à d'autres attitudes, IAD, FIV, admises par la loi ; celui de l'absence d'expérimentation animale préalable n'est pas non plus recevable, car il est tout simplement erroné ; il en va de même pour l'évaluation prolongée de ces conséquences, qui est effectivement nécessaire, mais se pose dans les mêmes termes pour toutes les formes d'assistance médicale à la procréation.

On ne peut que s'interroger également sur l'affirmation de Jean-François Mattei soulignant que « le fond de la question est bien l'avenir et l'épanouissement d'un enfant alors même que la structure familiale est en jeu » ; il n'hésita pas, pourtant, à propos du transfert posthume d'embryons fécondés *in vitro*, à imposer leur destruction, au lieu de leur permettre de « s'épanouir » au sein d'une famille, traumatisée et amputée certes, mais aimante et protectrice.

Je rejoindrai certes Jean-François Mattei pour critiquer certains aspects de la GPA : lors de l'affaire G. de 1991, où la gestante était également à l'origine de l'ovocyte fécondé, je me suis prononcé, après mûre réflexion, en faveur de la décision juridictionnelle et législative, car il ne me paraissait pas opportun que conception et gestation étrangères soient associées ; lors de la récente affaire M., j'ai éprouvé la même réticence, en raison de la coexistence potentiellement traumatisante de « trois mères », la donneuse d'ovocyte, la gestante et la mère d'accueil.

En revanche, dans les cas parfaitement explicités dans le rapport Henrion, l'élément à mes yeux essentiel est la concordance, humaine et familiale, entre la filiation génétique et le concept juridique de « possession d'état » qui permettra à l'enfant d'être élevé par ses « vrais » parents. Certes, des risques, de tous ordres, existent,

parfaitement mis en exergue dans le rapport, mais des risques de nature semblable sont présents dans toutes les autres formes de PMA, comme lors d'une éventuelle adoption. Si l'objectif est le bonheur de l'enfant, les risques assumés et acceptés par les parents, comme par la « nounou », me paraissent devoir être pris en considération, mais non servir d'argument pour un rejet pur et simple.

Ma conclusion est qu'entre la compassion (qui certes doit comporter des limites, souvent non respectées dans d'autres pays) et l'absence de compassion (et les drames qu'elle génère), absence de compassion qui, à mes yeux, constitue une faute morale lourde, il convient de faire un choix. C'est ce choix que fit, il y a plus de trente ans, Georges David, lorsqu'il écrivit : « A ce déni de compassion, je décidai de lutter par un défi de moralisation ». La regrettée France Quéré, théologienne protestante, l'a dit avec force : « Toute pitié envers l'homme est piété envers Dieu », et pour moi, cette conviction rejoint celle récemment exprimée par Jean-François Mattei, lui-même : « La médecine n'attache pas assez d'importance à cette autre forme de souffrance qu'est la souffrance morale ». Ce choix devrait, dans le cas qui nous occupe, reposer sur une étude soigneuse, dépourvue d'idée préconçue, telle qu'explicitée dans le texte de la proposition des rapporteurs.

Il me paraît répondre aux diverses objections présentées par Jean-François Mattei et illustrer la phrase évangélique de Matthieu : « Ils lient de pesants fardeaux et les imposent aux épaules des gens, mais eux-mêmes se refusent à les remuer du doigt ».

Ramassons ce fardeau et acceptons-en la charge.

M^{me} Marie-Thérèse HERMANGE **

En cet instant où vous me donnez de m'exprimer sur la gestation pour autrui, j'ai bien conscience, parce que sénateur, de représenter ici la chose publique, c'est-à-dire « *l'opinion qui pense mal* » selon les propos de Bachelard. « *La science, ajoutait-il, s'oppose à l'opinion, et s'il lui arrive (...) de légitimer l'opinion, c'est pour d'autres raisons que celles qui fondent l'opinion ; de sorte que l'opinion a, de fait, toujours tort* ». Mon propos, vous l'accueillerez donc comme n'étant pas celui de l'érudition, ni de la science, mais humblement celui d'une politique qui tente de voir les implications humaines de tout consentement collectif, persuadée que je suis, que nous nous devons d'établir en toute transparence le diagnostic nécessaire à la bonne ordonnance en la matière. Sans cela, « *cette réalité risque d'être banalisée sans que l'on en ait mesuré toutes les conséquences* », (comme l'a rappelé tout récemment la ministre de la santé Roselyne Bachelot). Or, à l'heure où l'Académie propose dans son rapport une évaluation de la GPA, présupposant une levée de l'interdit, nous nous devons de poser les questions suivantes : à quoi consentons-nous collectivement et que sommes-nous prêts à abandonner pour répondre à un désir individuel ? Et sur quelle légitimité fonder une telle démarche ?

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

À quoi consent-on nous collectivement ? D'abord, à légaliser un abandon d'enfant

Car de deux choses l'une : ou nous ne conservons pas dans notre droit le principe *mater semper certa est* (qui garantit à l'enfant la solidité, et surtout l'évidence de sa filiation maternelle, et dans ces conditions) nous en arrivons désormais à une présomption de maternité (quel progrès !), ou nous le conservons comme principe de droit fondamental, et alors il faut le dire, nous légalisons un abandon d'enfant. Ainsi, l'enfant né après GPA, est un bébé abandonné par sa gestatrice, car la mère d'intention ne deviendra légale qu'après une procédure d'abandon à la naissance. L'ordonnance de GPA établie par le législateur, équivaut donc pour vous, messieurs les gynécologues, à une « ordonnance d'abandon ».

D'ailleurs, dans l'éventualité où une mère porteuse ne voudrait plus livrer l'enfant commandé, le juge français donnerait raison à sa revendication, c'est le droit de repentir. (Or on ne peut à la fois reconnaître à la mère porteuse le droit de garder l'enfant du seul fait qu'elle l'a porté, et justifier la GPA en estimant que la grossesse est secondaire dans la maternité.)

Ce flou illustre bien les problèmes de la fragmentation de la procréation liée à la GPA, dans laquelle la mère porteuse n'est plus qu'un agent parmi d'autres. Ce que je vous nomme juridiquement, vous le nommez médicalement dans le rapport puisqu'en deux pages, à cinq reprises, vous posez la question : « *qui doit prendre la décision, la gestatrice ou les parents d'intention ?* » en cas de grossesse multiple, pour décider d'une réduction embryonnaire, en cas de grande prématurité, pour décider du bien fondé de l'arrêt éventuel de la réanimation, en cas de malformation mortelle ou d'anomalie très grave, en cas de handicap sévère, en cas de malformation opérable à la naissance, en cas d'atteinte d'une morphologie externe du fœtus, en cas d'un retard mental. Qui prendra la décision ? Le médecin ?

À quoi consent-on en second lieu ? À la réification de la femme et de l'enfant.

Le corps est partie intégrante de la personne humaine et de sa dignité. Or, dans la GPA c'est bien son corps que la femme subordonne à la technique. Par là c'est la conception même de son rôle qui est transformée. À tel point qu'elle implique un échange marchand faisant entrer la maternité dans le secteur tertiaire et le droit des contrats dans le droit de la filiation. C'est donc considérer indirectement que l'être humain est une chose puisqu'en vertu de notre droit il n'y a que les choses qui sont dans le commerce qui font l'objet de convention. C'est enfin poser plusieurs questions : quel sera l'objet du contrat ? Comment sera-t-il résilié ? L'acte de céder un enfant contre rétribution ne le fait-il pas basculer dans le monde des choses, appropriables et disponibles, à l'inverse de la personne radicalement indisponible ? C'est enfin perturber toute notre éthique du don dont Roselyne Bachelot vient de rappeler combien la gratuité est pour elle un point non négociable.

— Dans notre assemblée je voudrais insister sur le fait que la démarche de GPA aboutit à faire de la femme une « femme-médicament ».

On procède donc ici à une extension de la définition du médicament dans laquelle est comprise la femme. Ainsi, l'autorisation de mise sur le marché, après procédure de certification et d'expertise (les conditions pour devenir mère porteuse), consiste en l'ordonnance délivrée par le médecin, qui se concrétise par le contrat passé entre la mère porteuse et les parents commanditaires et la remise du produit fini qui va donner lieu à une nouvelle molécule, l'enfant.

N'est ce pas d'ailleurs ce que préconise la rapport en page 611, en définissant les conditions d'inclusion pour devenir mère porteuse, avec les critères requis, avec les modalités de prise en charge des soins, les modalités de suivi de recueil des données, l'exploitation des données, l'interprétation des résultats soumis à une analyse contradictoire... En d'autres termes, l'évaluation du bénéfice thérapeutique se fera sur le même critère que pour le médicament : sa qualité, son efficacité et sa sécurité. Mais quelle sécurité garantissons-nous à la femme et l'enfant, en proposant une expérimentation dont eux, êtres humains, sont directement l'objet?

Quelle sécurité pour la société quand nous sommes prêts à abandonner les principes qui garantissent la filiation ? Et est-on persuadé que de concession en concession nous serons encore capables de conserver demain les principes d'humanité là même où ils sont les plus menacés.

Au nom de quelle légitimité sont-ils menacés ? Au nom d'une légitimité fondée sur le principe de réalité ?

Sur les 700 couples, qui selon les associations, entre 2000 et 2007 ont pratiqué la GPA, seuls 2 %, soit 15 cas, ont rencontré des problèmes juridiques. Parce que d'une part, très peu d'enfants nés d'une mère porteuse à l'étranger sont privés de filiation maternelle ; parce que d'autre part, il existe déjà des solutions permettant d'établir un lien juridique entre ces enfants et leur mère. (— il dispose, dans tous les cas et sans exception, des actes de naissance étrangers qui établissent sa filiation aussi bien à l'égard de sa mère intentionnelle que de son père intentionnel ; — ces actes sont souvent transcrits à la demande des parents par l'officier français de l'état civil consulaire, qui dresse alors un acte de naissance français établissant la filiation de l'enfant à l'égard des deux parents ; — ils peuvent de toute façon obtenir tous les papiers d'identité français (passeport ou carte d'identité) pour leurs enfants en vertu de l'article 47 du code civil.). (Or, lorsque le juge a annulé la filiation maternelle de la mère intentionnelle vis-à-vis à l'enfant, ce qui encore une fois ne représente qu'une toute petite minorité des cas, la mère intentionnelle peut : — obtenir des droits vis-à-vis de l'enfant, au travers du partage de l'exercice de l'autorité parentale (*article 377-1 alinéa 2 du code civil*), — accomplir les actes usuels relatifs à la surveillance et à l'éducation de l'enfant, — bénéficier du tutorat en cas de décès du père (*articles 397 et 404 du code civil*). En cas de rupture du couple, le juge pourra organiser les relations entre la femme et l'enfant (*article 371-4 alinéa 2 du code civil*) allant même jusqu'à le lui confier (*article 373-3 alinéa 2 du code civil*). De plus, elle pourra sans doute, à l'occasion d'un prochain texte législatif, bénéficier du statut de beau-parent.)

Si l'intérêt de l'enfant doit donc être de ne pas se trouver dans une situation d'orphelinat juridique il s'avère qu'au regard des dispositions juridiques françaises, cela n'arrive pas. Au-delà de l'aspect juridique, l'intérêt de l'enfant n'est il pas de voir l'unité de sa filiation protégée ?

Légitimité fondée sur le possible médical ?

Mais ce possible médical, la lecture du Rapport de l'Académie de Roger Henrion et de Claudine Bergoignan-Esper, nous en montre manifestement les limites puisque huit de ses pages sont consacrées, je cite « *à la crainte de risques à court et long terme dus à toute grossesse* » et qui sont susceptibles d'entraîner plaintes et procès où peuvent être impliqués gynécologues et obstétriciens. Et ne vous y trompez pas, comme nous l'ont dit les juges anglais, chaque situation de GPA, parce que chacune sera particulière, donnera lieu à une jurisprudence sur le plan médical, sur le plan social et sur le plan juridique. Par exemple, pourquoi au nom du principe d'égalité, n'admettre la GPA qu'au titre de l'absence d'utérus ? Que dire alors **des cas** d'échecs dus à l'AMP, et de toutes les autres causes d'infertilité ? Sur quels critères définir l'infertilité et la stérilité ? A partir de quel âge ? (Sans omettre le fait qu'il reviendra ultérieurement aux *psychanalystes d'analyser les fantasmes et les projections de la mère gestatrice qui a porté et nourri un fœtus pendant neuf mois et a eu avec lui des échanges variés, tant physiologiques que psychologiques*).

Légitimité fondée sur le principe du tourisme procréatif ?

Je voudrais faire à cet égard deux observations : tout d'abord, si la France se dotait d'un régime légal encadrant la GPA en présupposant les bonnes indications thérapeutiques, il n'en reste pas moins vrai que, par déduction, il resterait de mauvaises indications thérapeutiques, donnant donc naissance à des enfants non qualifiés à naître sur notre territoire. Les difficultés juridiques mises en avant par certains, ne seraient nullement résolues : quand ces cas se présenteront, il faudrait soit refuser la filiation, soit changer à nouveau la loi.

À moins, et c'est ma deuxième observation, qu'élaborer une loi, revienne à faire la somme de toutes les expériences de toutes les situations juridiques possibles au risque de s'aligner systématiquement sur le moins-disant éthique et de considérer tolérables des mentalités, des procédures, et des actes préjudiciables à l'idée même de dignité humaine. Le désir d'enfant me paraît légitime, on peut le comprendre quelle que soit la situation des personnes qui l'expriment.

Car il y a bien une différence éthique entre accompagner des situations en permettant l'établissement juridique de la filiation dans certains cas spécifiques et institutionnaliser une pratique qui reste d'exception. Mais au regard des éléments que je viens de développer, demandons nous : « *Maintenant, est-ce à la société d'y répondre* » ? Comme le souligne pertinemment Roselyne Bachelot. Je vous propose quant à moi pour répondre à cette question, que notre Académie s'empare de cette

capacité d'empêcher selon la superbe formule d'Albert Camus : « *Un homme ne fait pas ça. Non, un homme ça s'empêche* ».

M. Yves CHAPUIS *

Je voudrais tout d'abord rappeler que la Commission XVII a été étroitement associée aussi bien à l'élaboration du rapport que des recommandations. De surcroît à la demande de Roger Henrion et de Georges David j'ai assisté à la plupart des réunions préparatoires au cours de l'année 2008, ce qui m'a permis de prendre la mesure de témoignages et d'opinions bien entendu variés et au besoin opposés. C'est pourquoi au moment d'intervenir, je me sens en face d'un double constat.

D'un côté, je ne peux manquer d'être fortement ébranlé par les arguments qui nous mettent en présence de choix éthiques fondamentaux. Fondamentaux dans l'absolu, mais fondamentaux aussi parce que notre pays s'est doté, dans un contexte international disons confus, d'une loi de Bioéthique qui doit à mes yeux sur tous les points qui concerne le corps humain rester une référence. De ce fait je ne vois pas comment concilier une démarche de générosité et le non respect de règles qui doivent rester le socle de la bioéthique. D'un autre côté, il nous est demandé de nous prononcer d'abord sur un rapport, ensuite sur des recommandations.

Comme on l'a compris ce rapport n'est un plaidoyer ni pour ni contre la GPA. Vous savez que chemin faisant il a subi de nombreux aménagements. L'essentiel est qu'il constitue un document de référence dont l'importance pour les Institutions qui l'attendent et le débat public qui l'accompagne ne saurait nous échapper. Quant aux recommandations, celles étudiées par la Commission XVII le 24 février dernier ont subi par rapport à leur formulation de départ et particulièrement sous l'impulsion de Denys Pellerin de profondes modifications. Elles ont la prudence d'exprimer une condition essentielle dans l'hypothèse d'une autorisation.

Or je constate que nous sommes aujourd'hui en présence de deux versions sur lesquelles nous aurons à nous prononcer après leur confrontation, ce qui représente un événement inattendu.

M. Charles-Joël MENKÈS *

Je pense que les prêts d'utérus, surtout dans le contexte économique actuel ne peuvent que conduire à la formation de réseaux de femmes gestatrices dirigés par des affairistes plus ou moins mafieux ou des proxénètes.

Au Moyen Âge, on louait des nourrices *pour l'allaitement mercenaire*. Au XVII^e et au XVIII^e siècle, les familles nobles avaient toutes des *nourrices qui* prenaient en charge les nouveau-nés jusqu'au sevrage vers vingt-quatre mois. Va-t-on assister au XXI^e

* Membre de l'Académie nationale de médecine

siècle, au troisième millénaire à l'apparition chez les plus riches de *nourrices-génitrices*, faisant partie du personnel et déchargeant la maîtresse de maison des inconvénients de la grossesse suivie d'un allaitement pendant six mois ?

En ce qui concerne les recommandations, je trouve que dans le premier paragraphe, à la page 612 du Rapport, la *dramatisation* est un peu excessive en comparaison à bien d'autres problèmes de santé. Même si certaines situations, malformations, absence d'utérus méritent d'être prises en considération, de façon exceptionnelle, il convient d'insister sur la nécessité de *faciliter le processus d'adoption* qui répond de façon tout-à-fait éthique au désir d'enfant.

M. Pierre CANLORBE *

Nous sommes consultés à l'occasion de la révision des lois de Bioéthique, il y a donc une double interrogation. Sur la première, le problème « biologique », ou plus précisément, en ce qui concerne, la Grossesse Pour Autrui (GPA), les problèmes medico-techniques, je n'ai rien à ajouter à l'excellent rapport qui vient de nous être présenté. Mais les problèmes éthiques ne sont pas et loin de là, de moindre importance : et ils ont été parfaitement développés par les précédents orateurs. Aussi je pense que l'Académie ne peut se dispenser de formuler un avis clair et net sur le problème éthique et qu'elle ne saurait s'en dispenser au motif, parfois invoqué, qu'il s'agit d'un problème « Sociétal » qu'il appartient aux politiques, représentants de la nation de trancher. Je souscris donc à la « proposition de rédaction numéro deux » qui nous est soumise et qui me paraît le « minimum éthique » de ce que nous avons à exprimer : « ... l'Académie considère qu'au titre de sa mission médicale elle ne peut être favorable à la GPA... »

M. Jean-Roger LE GALL **

Le rapport détaillé est remarquable par sa précision, par sa rigueur et par son intégrité. Bien qu'il conclut à une apparente neutralité de l'Académie nationale de médecine et à la nécessité d'un débat citoyen, on sent bien toutes les réticences médicales, psychologiques, sociales et symboliques. Il me semble que la France peut continuer à se distinguer de la Grèce, du Royaume-Uni ou de certains états américains... Toutes les relations ne se réduisent pas à une question contractuelle. Le "droit à l'enfant" n'a pas encore évincé la protection des enfants eux-mêmes. Le désir de rendre un enfant heureux et de l'entourer de son affection ne nécessite pas qu'il appartienne à tout prix génétiquement à la famille qui en prend soin. Ces tentatives biologiques pour pallier une forme de stérilité, qui font intervenir une mère d'emprunt et qui préméditent une rupture dans l'histoire de l'enfant me

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

paraissent discutables. Elles supposent une fragmentation de l'enfantement et de la parentalité qui révèle à la fois un désir de maîtrise de la nature mais aussi une impossibilité à y échapper puisqu'il faut à tout prix réintroduire de la filiation génétique. L'ambiguïté du statut de la mère gestatrice enfin me paraît une source de difficultés psychologiques pour l'enfant, pour les parents d'intention et pour elle-même. Cela introduit de la confusion dans les relations familiales qui s'en trouvent profondément ébranlées dans leur structure.

M. Bernard SALLE *

Nous, mon fils Bruno qui dirige le centre de PMA du CHU de Lyon et moi-même, avons lu avec beaucoup d'attention Rapport Roger Henrion sur la grossesse pour autrui.

Il faudrait peut-être rappeler ici l'histoire d'Abraham qui, si on en croit la Bible, a demandé à Sarah sa femme stérile d'avoir un enfant avec sa servante Agar l'égyptienne ; Agar devint enceinte et l'ange de Yahvé dit à Agar tu auras un garçon et tu l'appelleras Ismaël. Ce fait est reconnu par les trois religions monothéistes. C'est le premier cas connu de grossesse pour autrui accepté par les trois religions.

Nous voulons faire trois remarques : — Il faudrait éviter pages 609-610 de proposer une rémunération de la gestatrice en dehors des frais inhérents à la grossesse et à l'accouchement ; cela ne paraît pas moral même si cela se pratique à l'étranger. — Nous sommes favorables à ce que la gestatrice soit choisie dans la famille ; en effet nous connaissons l'un et l'autre pour différentes raisons plusieurs cas de grossesses pour autrui ; lorsque la sœur de la mère stérile accepte d'être porteuse, le rapport qui s'établit entre le couple stérile et la mère porteuse se déroule sans problème même après la naissance. — Le Rapport Jean-François Mattéi fait état de l'absence d'anonymat. Or le don d'organe (rein, foie) entre mère, père ou frères et sœurs n'est pas anonyme et ne peut être anonyme puisque l'on connaît le donneur. Ainsi l'absence d'anonymat dans le cas de grossesse pour autrui ne peut être invoqué pour refuser ce mode de procréation.

M. Gilles CREPIN *

La presse, les médias se sont largement emparés du sujet, avec de la part des opposants à GPA des positions souvent radicales voire alarmistes et loin d'être toujours objectives. Ainsi, celles d'une experte psychiatre psychanalyste s'exprimant très récemment dans un grand magazine : « La GPA comporte d'énormes risques pour les gestatrices comme pour les enfants. Ces femmes peuvent avoir une grossesse pathologique, mourir en couches, s'attacher à l'enfant, vouloir le garder ».

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Mon intervention abordera, en tant que gynécologue confronté aux souffrances et aux attentes des couples stériles et avec l'exemple d'objectivité de Roger HENRION, les complications imputées à la GPA et dans un autre domaine tout aussi sensible, la relation mère-enfant.

Les complications imputées à la GPA

Certes, — Toute grossesse, y compris les grossesses spontanées, comporte un pourcentage imprévisible de risque. — Un accouchement est normal, comme le disait Lacomme, quand il est terminé. — Il n'est pas question de discuter les réalités du rapport exhaustif de Roger Henrion. *Mais*, — Force est de constater, la GPA n'étant pas légalisée en France, que les complications répertoriées, et à juste titre inquiétantes, sont le fait de grossesses survenues à l'étranger où les pratiques sont loin d'être toujours recommandables. — En se situant dans le contexte français d'une pratique rigoureuse et structurée, on peut estimer que le pourcentage de risque purement *médical* ou *obstétrical* pour les *gestatrices* est plus proche de celui d'une grossesse normale que de celui des situations les plus exposées de l'Assistance Médicale à la Procréation. *En effet*, — la réimplantation limitée à deux, voire un seul embryons, comme c'est la règle en France, réduit considérablement le risque de complications métaboliques, vasculaires, ou mortelles, ainsi que les accouchements prématurés liés aux grossesses multiples. — L'organisation hiérarchique des maternités assure une prise en charge sécurisée de ces grossesses particulières et précieuses dans des centres de haut niveau de compétence. — La gestatrice étant déjà mère de famille, elle a fait la preuve de son aptitude à mener à bien une grossesse et un accouchement surtout si elle a moins de trente-cinq ans. Elle possède en outre un lien affectif voire captif avec le ou les enfants qu'elle a déjà portés.

S'agissant de la relation mère-enfant

Nous savons, et nous avons contribué à cette connaissance, que le fœtus établit précocement une relation étroite avec sa mère grâce au développement progressif in utéro de ses capacités sensorielles. À la naissance, le nouveau-né possède un acquis prénatal qui lui permet de prolonger et d'amplifier cette relation privilégiée. *Avec la GPA*, il y a bien évidemment rupture, et si possible très précoce, de cette chaîne affective.

Mais nous savons aussi que : — Le nourrisson dispose d'énormes capacités d'adaptation. — Les relations très fortes avec la fratrie se construisent pour le nouveau-né sans préalable anté natal. — La relation avec le couple adoptant dépend au cours de l'adoption, de l'investissement affectif des parents et de la précocité du rapprochement.

Toutes ces notions ne sont ni contradictoires ni antagonistes mais incitent à la plus grande pondération dans l'affirmation des convictions. Elles justifient aussi pleinement, dans l'hypothèse d'un recours à cette méthode à mon sens inéluctable à terme, la recommandation d'une évaluation qui ne se limite pas seulement au ressenti de la

mère et du couple d'intention, mais s'intéresse, aussi et surtout, au développement psycho-affectif et au comportement de l'enfant jusqu'à un âge suffisamment avancé

M. Jacques BATTIN *

Ayant rencontré des cas de syndrome de Rokitanski et même publié une famille d'agénésie mullérienne transmise en dominance chez des apparentées (*Clin Gen.* 1993, 43, 1, 23), ce qui prouve la responsabilité d'un gène, je connais la douleur de ces femmes sans utérus. Comme l'a indiqué Roger Henrion dans son excellent rapport, la GPA n'est pas une innovation technique. J'ajouterai que la Bible en fait mention à propos de la stérilité de Rachel, la femme de Jacob (Gn 30).

Mais, au nom de l'humanisme occidental, on ne peut considérer l'enfant comme un bien de consommation. Si l'enfant a des droits reconnus internationalement par l'Unesco, il n'y a pas de droit à l'enfant. D'autre part, en vertu du principe de non-disponibilité du corps humain, la femme qui porterait la grossesse pour autrui ne peut être assimilée à un instrument dénaturant le temps précieux de la maternité et brouillant le système de parenté. Faut-il rappeler que ce dernier argument avait été invoqué pour interdire le clonage reproductif dans la loi de bioéthique ? Pour ces raisons, je suis défavorable à la GPA.

M. Pierre DELAVEAU *

Gratitude pour l'excellent rapport du groupe de travail dirigé par Roger Henrion et vif intérêt pour l'exposé historique concernant le CECOS de Pierre Jouannet et Georges David. Dans le cas de la GPA, avons-nous à examiner de façon critique des aspects scientifiques et techniques survenant de façon nouvelle et soulevant des difficultés ? Il ne semble pas. En revanche pour prendre une grave décision d'un ordre inhabituel, les membres de notre Compagnie ont-ils, sauf quelques exceptions reconnues, acquis une formation personnelle suffisante et éclairée par des spécialistes d'une part de métaphysique, d'autre part de droit, particulièrement de celui qui régit la famille ? En outre ne risquons-nous pas de confondre les principes fondamentaux essentiels qui motivent l'établissement des lois publiques, avec des cas isolés et exceptionnels, quels que soient l'intérêt et l'intensité de ceux-ci (confusion de l'essence et de l'accident) ?

M. Maurice-Antoine BRUHAT *

Je veux rapporter mon expérience de quarante ans de pratique de la gynécologie avec une part notable consacrée à la stérilité, à sa cure chirurgicale tubaire et aux problèmes utérins.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

La souffrance ressentie par les femmes frappées de stérilité d'origine utérine est vécue comme une injustice et un abandon par la médecine. Si je partage les conclusions du groupe de travail rassemblé par Roger Henrion et Claudine Bergoignan-Esper : — tant pour la nature de la demande qui entre plutôt dans le cadre des conduites sociales, — tant pour les exigences médicales acquises pour cette acceptation, — tant pour les risques de la mère porteuse, peu évalués, — tant pour l'évaluation à faire des conséquences psychiques, — tant pour la non disponibilité du corps humain, je suis en fait favorable à une relative tolérance de la méthode qui relève d'une histoire de solidarité pour faire naître et vivre des enfants dans la connaissance de leur histoire complexe.

M. Jean DUBOUSSET *

Je partage les analyses du groupe de travail exprimées dans le rapport de Roger Henrion et Claude Bergoignan-Esper. Je suis toujours gêné que dans les deux recommandations ait été acceptée la phrase : "relève exclusivement de la responsabilité du législateur". Non je pense qu'il ne faut pas donner l'impression que l'Académie "botte en touche", il faut donner une réponse claire, car je pense que c'est le devoir de l'Académie de dire qu'il s'agit d'un problème d'éthique médicale, et d'éthique tout court. Il ne faut pas légaliser la GPA, mais essayer comme l'a dit Georges David d'évaluer les cas qui ont pu être observés venant des pays étrangers.

M. Jean-Marie MANTZ *

Le rôle de l'Académie nationale de médecine face au législateur concerne non seulement les enjeux médicaux physiques et psychologiques mais également éthiques. — Le désir insatisfait d'enfant est une cause de souffrance mais il devient parfois une pulsion égocentrique exacerbée. — L'expression même de "Gestation Pour Autrui" qui remplace celle de "mère porteuse" masque, sous une apparente générosité, une dérive d'ordre financier déjà constatée dans certains pays. — La diffusion en Grande-Bretagne, en Grèce ou ailleurs d'une technique ne garantit pas son éthicité. — Cette technique n'est pas sans risques pour la mère gestatrice ni pour l'enfant. Ce dernier s'y retrouvera-t-il le jour de la fête des mères ? — L'instrumentalisation rémunérée du corps de la femme est une forme de prostitution. — Contrairement à ce qui est annoncé, le bilan actuel des implications éthiques négatives est d'ores et déjà évident et rédhibitoire. — Recommander, en cas d'autorisation par le législateur de la Gestation Pour Autrui, un "protocole médical encadré" et un "dédommagement raisonnable de la gestatrice", "conseiller de favoriser les contacts entre la gestatrice et la mère commanditaire", proposer des "critères requis pour être gestatrice" : c'est déjà cautionner une levée de l'interdiction. Au nom des dangers encourus et du respect de la dignité des pratiques

* Membre de l'Académie nationale de médecine

médicales, l'Académie nationale de médecine doit donner un avis défavorable à la levée de l'interdiction de la Gestation Pour Autrui dans notre pays. L'assouplissement de la procédure d'adoption constituerait une alternative valable.

M. Denys PELLERIN *

Appelé à prendre la parole en dernier, je m'abstiendrai de reprendre les arguments que j'ai formulés à plusieurs reprises en commission. et que j'avais antérieurement déjà, transmis aux rapporteurs. La plupart de ces remarques ont été reprises et développées aujourd'hui par le plus grand nombre des intervenants qui m'ont précédé dans cette discussion .

Ma première observation s'adresse à Monsieur le Président et à Monsieur le Secrétaire perpétuel.

Je m'étonne et je regrette l'importance, je dirai la solennité, que vous avez donnée à cette question de la GPA. Outre cette séance, exceptionnelle par sa durée et son protocole , vous avez — encore ici, fait sans précédent — organisé une présentation du rapport du groupe de travail, au sein même de chaque division, avant même qu'il ait recueilli l'avis définitif des commissions statutaires dont il relevait. Je suis d'autant plus surpris de cette procédure que la GPA ne pose pas, à mon sens un problème de santé publique à notre pays. Elle ne concerne que quelques dizaines voire quelques centaines de personnes souffrant de stérilité d'origine utérine.

De toute autre importance était la prise en charge médicale des personnes en fin de vie dans notre population âgée, ou encore l'utilisation des cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques dès que les premières possibilités en sont apparues. Notre compagnie n'a pas été indifférente à ces problèmes, mais plus mesurée, plus discrète, plus sereine dans leur approche.

— Je m'en étonne d'autant plus encore, du fait que la GPA ne pose pas, au sens propre du terme, un problème médical.

Que je sache, les gestes médicaux qu'elle implique, sont, si je puis dire de routine :

F.I.V., transfert d'embryon in utero, surveillance d'une grossesse, d'ailleurs souvent gémellaire, sont bien connus et de pratique courante des gynécologues obstétriciens spécialisés. Ils en mesurent très bien les exigences techniques. Ils en connaissent les risques médicaux et les modalités de surveillance qu'ils impliquent.

La G.P.A. ne pose pas de problème médical, elle pose le problème de l'utilisation de pratiques médicales, validées, à des fins qui relèvent de la transgression aux principes fondamentaux de la conception, de la maternité, de la filiation. En un mot, aux fondements mêmes de la procréation dans l'espèce humaine. Comme le soulignent justement les recommandations qui sont proposées à notre approbation : par les rapporteurs :

* Membre de l'Académie nationale de médecine

« *La GPA déborde le cadre des missions de la médecine. Elle interpelle avant tout la société et relève prioritairement de la responsabilité du législateur.* »

Nous ne saurions aller plus loin.

— Vous nous demandez, ici encore fait inhabituel, d'exprimer deux votes, l'un sur le rapport, l'autre sur les recommandations. J'ai déjà eu l'occasion de le dire lorsque j'avais l'honneur de présider notre Compagnie. Je le redis : il convient de toujours bien distinguer le rapport, des recommandations de l'Académie auxquelles il a conduit.

Le rapport est le fruit d'un travail très sérieux et très élaboré des membres du groupe de travail. J'y ai relevé certains développements parfois optimistes ou quelque peu partisans. On y trouve rapportées des opinions souvent subjectives et sans grande valeur scientifique. Peu importe. Ce rapport est un document de travail, documenté, il méritera d'être publié en l'état, si possible chez Lavoisier comme l'ont été nos précédents *rapports majeurs*.

L'Académie n'a pas à l'approuver ou à le rejeter. Mais dès lors que vous avez souhaité un vote sur le Rapport du groupe de travail, il ne peut concerner que le corps du rapport hors ses recommandations.

Nous voterons donc. Personnellement, je m'abstiendrai parce que je ne peux y souscrire sans réserves mais surtout parce que je ne me reconnais aucun droit à contester ce que je continue à considérer comme un document de travail qui engage ses rédacteurs que je tiens à féliciter et à remercier, mais pas l'Académie.

En ce qui concerne les recommandations et le texte du Communiqué qui, je le souligne, sera seul retenu par les médias et le grand public, il en est autrement.

Je tiens à remercier tout particulièrement Roger Henrion et Madame Bergoignan-Esper d'avoir bien voulu tenir le plus grand compte de mes remarques et même repris à la lettre plusieurs de mes suggestions. Néanmoins je regrette qu'y figure un rajout de dernière heure, qui me semble inutile. Il ne figurait pas précédemment dans le document dont j'ai pu disposer au sein de la deuxième Division ni lors Commission XV, Ethique et Droit, où j'ai eu à en connaître pour la dernière fois :

« En outre dans la GPA le nombre de personnes concernées s'accroît singulièrement puisque outre le couple d'intention et la gestatrice .. ; et on a recours à une personne en bonne santé, la gestatrice, etc. »

Certes il s'agit de données techniques. Précisément, elles atténuent la rigueur et la fermeté d'expression de ces recommandations

Je souhaitais que ce paragraphe soit retiré.

— Mais mon étonnement est encore accru, à l'instant, par le fait que nous sommes appelés à nous prononcer non pas sur une mais sur deux propositions de recommandations (donc *deux communiqués*) trouvés sur table. Il y a quelques minutes. Le rapporteur, à la tribune, ne nous en pas indiqué l'existence, la provenance, la justification, ni analysé devant nous les différences...

À la seule lecture rapide à laquelle j'ai pu me livrer j'ai cru percevoir que la proposition numéro un, nous invite à nous déterminer en fonction de notre seule *approche éthique* de la question, Je m'y reconnais effectivement. Mais je n'avais pas choisi de motiver mon avis sur cette seule préférence personnelle. Les recommandations que j'avais approuvées en commission, et qui sont devenues le numéro deux avait une approche différente plus conforme à ce qui doit être la manifestation de l'indépendance, la rigueur et la sagesse de l'Académie sur lesquelles je ne saurais transiger. C'est pourquoi tout en refusant d'approuver la GPA, j'avais approuvé les dernières lignes de la recommandation. Je les rappelle : *L'Académie « recommande que dans le cas où le législateur serait conduit à autoriser la GPA fut-ce dans des conditions très restrictives, celles-ci soient assorties d'une démarche d'évaluation des risques rigoureuse, objective, contradictoire strictement encadrée »*. Cette recommandation qu'il était du devoir de l'Académie de formuler ne figure plus dans le nouveau communiqué qui porte aujourd'hui le numéro un.

Quoi qu'il en soit, ni l'un ni l'autre de ces communiqués n'approuvent la GPA. Je voterai ces recommandations.

COMMUNICATION

Accès aux médicaments en France

MOTS-CLÉS : AVANCÉE BIOMÉDICALE. REMBOURSEMENT ASSURANCE MALADIE. COMPORTEMENT CONSOMMATOIRE

Access to medicines in France

KEY-WORDS (Index medicus) : BIOMEDICAL ENHANCEMENT. INSURANCE, HEALTH, REIMBURSEMENT. CONSUMMARY BEHAVIOR

Gilles BOUVENOT *, Julien BOUVENOT **

RÉSUMÉ

En France le montant total des dépenses des médicaments remboursés par l'assurance maladie s'est élevé à plus de vingt-cinq milliards d'euros en 2007 et l'accès aux médicaments innovants n'est ni restreint ni rationné, malgré le contexte économique. En 2007 et 2008, la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé a rendu un avis favorable, en moyenne en moins de quatre-vingt dix jours, au remboursement de 97 % des nouveaux médicaments ou de leurs extensions d'indication, indépendamment de toute considération comptable. Non seulement les 3 % de médicaments récusés ne représentaient aucun progrès, mais ils pouvaient même être considérés comme d'utilité discutable. Ce système de mise à disposition est encore amélioré par un certain nombre de procédures dérogatoires en faveur de la prise en charge de l'innovation en dehors des autorisations de mise sur le marché, pour un accès plus rapide des patients aux médicaments dont ils ont besoin : autorisations temporaires d'utilisation, protocoles thérapeutiques temporaires et prise en charge dérogatoire dans les affections de longue durée et les maladies rares. Le corollaire est que les progrès médicamenteux issus de l'industrie pharmaceutique sont pris en charge par la solidarité nationale et que, de ce point de vue, il serait difficile de soutenir que le médicament est maltraité en France. D'un autre côté, il est notoire que la France se situe depuis longtemps, en matière de consommation médicamenteuse, dans le peloton de tête en Europe comme dans le monde, avec deux traits de comportement partiellement explicatifs : une tendance à considérer le médicament comme une « réponse » à toute préoccupation de santé, quelle qu'elle soit, et une tendance à préférer les nouveaux médicaments, qui sont plus

* Membre du Collège de la Haute Autorité de Santé, Président de la Commission de la Transparence — 93218, Saint-Denis la Plaine, Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Rhumatologie, Hôpital Sainte Marguerite — Marseille)

** Laboratoire de Santé publique, Faculté de médecine de Marseille

Tirés à part : Professeur Gilles BOUVENOT, même adresse

Article reçu le 10 février 2009, accepté le 2 mars 2009

chers, à ceux déjà disponibles, même lorsqu'ils ne leur sont pas supérieurs (statines, inhibiteurs de la pompe à protons, sartans...)

SUMMARY

In France the total cost of medicinal products reimbursed by health insurers in 2007 was over 25 thousand million euros, and access to new drugs is neither restricted nor rationed, despite the unfavorable economic situation. In 2007 and 2008 the Transparency Commission (TC) of the French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé) approved the reimbursement of 97 % of new drugs and new indications for existing products, within 90 days on average. The 3 % of medicinal products that were not approved did not represent therapeutic advances and could be considered to be of dubious utility. If evaluation of new drugs is to be an independent process, then HAS must not only be independent of the decision-maker, funding bodies and commercial firms, but must also be a purely medical and technical organization. This implies removing all financial consideration from the picture, including the size of the target population that may qualify for a new treatment. This system could be further improved by creating special procedures to promote funding for innovations outside the marketing authorization system, thereby providing patients with faster access to the drugs they need ; these procedures would include temporary authorisation, temporary treatment protocols, and a special-case function for treatment of chronic and rare conditions. Currently, new treatments produced by the pharmaceutical industry are paid for by national funding bodies and, from this point of view, it is difficult to argue that drug innovation is under-supported in France. On the other hand, it is well known that France has long been the largest consumer of medicinal drugs, both in Europe and worldwide. Two behavioral patterns partially explain this situation: one is a tendency to believe that drugs are the answer to all health concerns, and the other is a preference for new, more expensive drugs, even though “ newer ” is not necessarily “ better ”.

Tandis que nos patients perçoivent parfois, par l'intermédiaire de leurs associations, leur accès au progrès thérapeutique médicamenteux comme “ tardif ” au regard des informations rapidement disponibles sur Internet, pouvoirs publics, décideurs et organismes payeurs de notre pays stigmatisent souvent le recours si fréquent de nos concitoyens au médicament, considéré comme excessif, voire abusif.

Dans notre pays il est en effet notoire que, malgré le contexte économique actuel et le fait que, par exemple, le montant total des dépenses des médicaments remboursés par l'assurance maladie se soit élevé à plus de 25 milliards d'euros en 2007 [1] avec un taux d'évolution de 7,1 % en volume et de 4,4 % en valeur entre 2006 et 2007 [2, 3], l'accès de nos concitoyens aux médicaments innovants n'est ni restreint ni rationné. Par ailleurs, il est également notoire que la France se situe depuis longtemps, en matière de consommation médicamenteuse, dans le peloton de tête des pays les plus forts consommateurs en Europe et dans le monde [4], avec deux traits de comportement dûment identifiés comme partiellement explicatifs de cette situation : une tendance à considérer le médicament comme une « réponse » à toute préoccupation de santé quelle qu'elle soit et une tendance à préférer les nouveaux médicaments, qui sont plus chers, à ceux déjà disponibles, même lorsqu'ils ne leur sont pas supérieurs.

UN SYSTÈME DE PRISE EN CHARGE TRÈS FAVORABLE AUX INNOVATIONS ET AUX PATIENTS

Admission au remboursement des nouveaux médicaments

En 2008, comme en 2007 (tableau 1), la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) a rendu un avis favorable au remboursement des nouveaux médicaments ou de leurs extensions d'indication dans 97 % des cas (315/326 en 2007 ; 280/290 en 2008). Un service médical rendu important avec un taux de prise en charge d'au moins 65 % ont été attribués à 85 % des produits (276/326 en 2007 ; 242/290 en 2008). C'est dire que la quasi totalité des nouveaux médicaments a pu être mise à la disposition des patients. Les 3 % de médicaments refusés ne représentaient aucun progrès et pouvaient même, pour certains, être considérés comme d'utilité discutable.

TABLEAU 1. — Avis de la commission de la transparence sur les demandes d'inscription sur la liste des médicaments remboursables en 2007 et 2008.

	AVIS FAVORABLE			AVIS DÉFAVORABLE
	SMR important	SMR modéré	SMR faible	SMR insuffisant
2007 n : 308	276 (85 %)	25 (8 %)	14 (4 %)	11 (3 %)
2008 n: 270	242 (84 %)	25 (9 %)	13 (4 %)	10 (3.5 %)

n: nombre de demandes de 1^{ère} inscription et d'extension d'indication

SMR : service médical rendu

Les résultats des évaluations des nouveaux médicaments par la CT ont été rendus et transmis au Comité Economique des Produits de Santé (pour décision ministérielle de prise en charge éventuelle et fixation du prix) dans un délai moyen inférieur à 90 jours comme le prévoit la réglementation européenne. Ce délai a même été raccourci à moins de 50 jours pour les médicaments « présumés innovants » c'est-à-dire : constituant une nouvelle modalité de prise en charge d'une maladie, susceptibles d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles et répondant à un besoin thérapeutique encore non couvert [5] ; l'objectif étant de faire bénéficier les patients de l'accès aux médicaments réellement innovants le plus rapidement possible [6].

La garantie de l'indépendance de l'évaluation des nouveaux médicaments en France tient non seulement à l'indépendance de la HAS vis-à-vis du décideur, des organismes payeurs et des industriels du médicament, mais aussi au caractère spécifiquement médico-technique des évaluations de la CT qui exclut toute considération

financière. En effet, lorsque les membres à voix délibérative de la CT, professionnels de santé et de terrain, se prononcent sur l'intérêt thérapeutique d'un nouveau produit et déterminent la taille de la « population cible » des patients susceptibles d'en bénéficier, leur objectif est d'optimiser la prise en charge des patients et non pas de se préoccuper du coût que la mise à disposition de ce nouveau médicament est susceptible d'induire pour l'assurance maladie. Par ailleurs, soucieuse de ne pas priver les malades de la possibilité de recourir à certaines alternatives médicamenteuses qui ne sont pas des progrès, il arrive que la CT fasse connaître au décideur que si tel nouveau médicament ne constitue pas en soi un progrès démontré par rapport à l'existant, son utilisation pourrait être utile à certains patients non répondeurs ou intolérants aux produits déjà disponibles.

Gestion dynamique du panier de biens et services remboursables

Dans le cadre de la réévaluation quinquennale systématique des médicaments inscrits sur la liste des médicaments remboursables, ou à tout moment si l'évolution du contexte scientifique et médical le réclame, ou suite à une saisine des pouvoirs publics, la HAS peut être amenée à donner un avis défavorable au maintien de tel ou tel médicament ou de telle ou telle classe pharmacothérapeutique sur la liste des médicaments remboursables. Il s'agit alors pour la HAS de remplir sa mission de gestion dynamique du panier de biens et services remboursables (inscrite dans la loi du 13 août 2004 portant réforme de l'assurance maladie) [7], en vue de permettre d'affecter prioritairement les financements collectifs à la prise en charge des traitements les plus performants et les plus utiles, quitte à déclasser ceux dont l'efficacité et l'efficience sont les plus discutables. C'est ainsi que, ces dernières années, certains groupes de médicaments ont été « rétrogradés » et se sont vu attribuer un service médical rendu insuffisant. Ils ont été proposés au déremboursement, du fait de l'existence de produits plus récents et plus performants ou en considération de la médiocrité de leurs performances intrinsèques. Les déremboursements auxquels ces réévaluations ont conduit — et dont l'impact financier a été faible au regard du coût résultant des inscriptions des nouveaux produits —, n'ont nullement nui à la qualité de la prise en charge de la population et s'inscrivent dans un système privilégiant l'accès des patients au vrai progrès thérapeutique [8]. Reste, bien sûr, à s'entendre sur ce qu'est le vrai progrès thérapeutique. Il est, à ce propos, souhaitable de rappeler qu'une innovation n'implique pas nécessairement un progrès tangible pour les patients. Or le progrès thérapeutique reconnu par la HAS est celui qui a du « sens » pour le patient [5].

DE NOMBREUSES PRISES EN CHARGE DÉROGATOIRES EN FAVEUR DE L'ACCÈS DES PATIENTS À L'INNOVATION

Indépendamment de la prise en charge à 100 % par l'assurance maladie des médicaments prescrits dans le cadre du traitement spécifique des affections dites de longue durée, il existe un certain nombre de procédures dérogatoires en faveur de la

prise en charge de l'innovation en dehors des autorisations de mise sur le marché (AMM), pour un accès encore plus rapide des patients aux médicaments dont ils ont besoin. Ce sont les Autorisations Temporaires d'Utilisation, les Protocoles Thérapeutiques Temporaires et la mise en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale.

L'accès et la prise en charge des médicaments avant leur AMM : les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), seule habilitée à délivrer des AMM, peut délivrer, à titre exceptionnel, des ATU en faveur de médicaments qui ne disposent pas d'AMM en France mais qui sont, soit autorisés à l'étranger, soit en cours de développement [9]. Ces ATU ne s'entendent que dans le cadre de la prévention ou du traitement de maladies graves et/ou rares contre lesquelles on ne dispose pas encore de traitement approprié. En l'état des connaissances scientifiques, l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces produits ne sont donc que « présumées ». Deux types d'ATU coexistent : les ATU nominatives et les ATU de cohorte. Les ATU nominatives sont délivrées pour un patient nommé désigné sous la responsabilité du médecin prescripteur. Les ATU de cohorte sont délivrées, dans le cadre de protocoles thérapeutiques et d'un recueil d'information, à la demande des firmes qui s'engagent à déposer une demande d'AMM. Ce dispositif original de mise à disposition anticipée des médicaments constitue une singularité française appréciée des professionnels de santé, des patients et de leurs associations et des firmes pharmaceutiques. Il concerne et a concerné « plusieurs centaines de spécialités pharmaceutiques et a permis notamment le traitement par de nouveaux médicaments, de plusieurs dizaines de milliers de patients en situation d'échec thérapeutique, et ceci, plusieurs mois avant leur AMM » [9].

L'accès et la prise en charge autorisés en dehors des indications de l'AMM

A l'hôpital : les protocoles thérapeutiques hors « Groupe homogène de séjour »

Il s'agit d'un dispositif réservé aux établissements de soins dans le contexte suivant : certains médicaments coûteux sont pris en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation. Leur coût est intégralement remboursé aux établissements de santé (dans le cadre d'un contrat de bon usage passé avec l'Agence régionale de l'hospitalisation dont ils dépendent) si leur utilisation est conforme à l'AMM ou à des protocoles thérapeutiques actualisés définis conjointement par l'AFSSAPS, la HAS et l'Institut National du cancer (INCa) [10]. A défaut de conformité à l'AMM ou à un protocole thérapeutique, le prescripteur doit argumenter sa prescription et faire référence aux travaux des sociétés savantes ou à des publications dans des revues à comité de lecture. Les trois institutions ont défini en commun des critères permettant de retenir ou non une situation en fonction de sa légitimité scientifique. La situation n° 1 correspond à l'existence d'une indication AMM. La situation n° 2 est une situation temporairement acceptable compte tenu

de l'existence d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) émis par les trois institutions. La situation n° 3 correspond à une situation inacceptable, par exemple une non-indication démontrée, un usage dangereux, un rapport bénéfice/risque défavorable... Les autres situations, de rationnel scientifique peu documenté, ne font l'objet que d'une simple description des données disponibles : l'insuffisance de ces données n'a pas permis d'évaluer le rapport bénéfice/risque. On voit bien que la démarche générale consiste à permettre à certains patients d'avoir recours à des traitements dans des indications non labellisées, sans pour autant sacrifier la sécurité.

En ambulatoire : l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale

Lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée, un médicament prescrit en dehors des indications remboursables pour le traitement d'une affection de longue durée ou d'une maladie rare peut faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire pour une durée limitée, s'il figure dans un avis ou une recommandation formulée par la HAS après consultation de l'AFSSAPS [11]. L'utilisation de ce médicament doit être indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. Dans ces conditions, l'avis de la HAS doit comporter une appréciation motivée du bien-fondé du remboursement, en précisant notamment l'absence d'alternative thérapeutique ainsi que l'intérêt du médicament pour l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

Cette mise en perspective des différents dispositifs opérationnels pour la prise en charge des médicaments démontre que notre système de soins accueille et prend correctement en compte le progrès médicamenteux et que les patients dont l'état de santé le justifie bénéficient de l'introduction de ce progrès sans restriction ni rationnement. Le corollaire est que tous les progrès thérapeutiques médicamenteux issus de l'industrie pharmaceutique sont reconnus et pris en charge par la solidarité nationale et que, de ce point de vue, il serait difficile de soutenir que le médicament est maltraité en France.

UN RAPPORT SOCIÉTÉ — MÉDICAMENT TRÈS AMBIVALENT

Le constat, fondé sur l'analyse de la littérature, du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM) dans son avis de 2006 sur le médicament, puis dans l'actualisation de cet avis en 2008 [12, 13], semble partagé par les acteurs du système de santé : les français sont, avec les nord-américains, parmi les premiers consommateurs de médicaments dans le monde. En Europe, la France est en tête pour la dépense moyenne par habitant. Elle est troisième dans le monde après les USA et le Canada [4, 12, 13], situation qui semble prévaloir depuis longtemps. Pour ce qui est du volume de la consommation pharmaceutique, dont la mesure ne va pas de soi et prête encore à discussion, les conclusions méritent d'être plus nuancées et de distinguer les différentes classes pharmaco-thérapeutiques. C'est ainsi que l'on peut seulement affirmer que les Français sont actuellement en tête pour la consommation

de cinq parmi huit classes pharmaco-thérapeutiques citées : les antidiabétiques oraux, les antibiotiques oraux, les hypocholestérolémiants, les antidépresseurs et les tranquillisants. Encore cette situation paraît-elle mouvante aux observateurs, puisqu'un rapprochement (une convergence ?) semble s'amorcer entre les niveaux de consommation de la France et de quatre autres pays européens : Allemagne, Espagne, Italie, Royaume Uni [14-16]. Il n'en reste pas moins que le recours des français au médicament est très fort. Un recours excessif aux psychotropes était déjà signalé dans le rapport Zarifian en 1996 [17, 18]. Et cette « surconsommation » médicamenteuse ne semble nullement justifiée par les valeurs observées des indicateurs de morbi-mortalité de notre pays comparativement à celles de nos voisins européens [19]. En outre, elle ne peut qu'accroître le risque de iatrogénie médicamenteuse, particulièrement chez le sujet âgé.

En rapport avec cette situation et le débat qu'elle entretient, il est devenu classique de rappeler les résultats de plusieurs enquêtes ayant porté sur le pourcentage de consultations médicales donnant lieu à prescription médicamenteuse, dont celle publiée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés en 2005 selon laquelle 90 % des consultations se concluent, en France, par la rédaction d'une ordonnance, contre 83 % en Espagne, 72 % en Allemagne et seulement 43 % aux Pays-Bas [12, 16]. La pression des patients sur leur médecin est évoquée comme facteur explicatif. Cette demande des patients, parfois très forte et très insistante en particulier de la part du sujet âgé, irait même jusqu'à concerner des médicaments d'efficacité ou d'utilité discutée, par exemple ceux auxquels la HAS a attribué un service médical rendu insuffisant (dont certains dénommés « vasodilatateurs cérébraux »). En fait, la prescription médicamenteuse, en tant que conclusion logique et quasi-systématique de la consultation médicale, pourrait tout aussi bien résulter d'un phénomène coutumier ou d'un simple malentendu entre médecins et patients sur leur demande de médicaments.

Il est également avéré mais le phénomène n'est pas, semble-t-il, spécifiquement français, qu'un certain nombre d'« usagers du système de soins » attendent du médicament autre chose que ce pourquoi il a été conçu et mis sur le marché : une solution (ou tout au moins une aide) à des difficultés passagères de nature très diverse dans leur vie quotidienne. C'est le phénomène bien connu du médicament « pour tout » ou du « tout médicament ».

Une autre particularité à évoquer dans le cadre de la relation de la société française au médicament, et en tant qu'explication partielle aux coûts médicamenteux plus élevés dans notre pays que dans d'autres, est l'appétence — on pourrait dire l'engouement — de nombreux prescripteurs et de nombreux patients pour les nouveaux médicaments, c'est-à-dire pour la nouveauté. En termes économiques, il s'agit d'un phénomène de structure [2, 3, 12, 15, 16] : les produits les plus récents et les plus onéreux sont préférés aux médicaments plus anciens (de surcroît souvent génériques), même lorsqu'ils ne sont pas plus performants. Il en résulte un taux de pénétration des nouveaux médicaments plus rapidement élevé en France que dans d'autres pays européens. Ce phénomène de « lune de miel » n'épargne pas les classes

médicamenteuses déjà les plus prescrites. C'est par exemple le cas des statines dans le traitement des hypercholestérolémies et des inhibiteurs de la pompe à protons dans le traitement d'un certain nombre d'affections oeso-gastro-duodénales. C'est aussi le cas des antihypertenseurs et il est à ce propos intéressant de noter combien la structure de consommation des antihypertenseurs dans le traitement de l'hypertension artérielle non compliquée a évolué en France ces dernières années, à la différence de ce qui est observé dans d'autres pays, au profit des sartans (les plus récents et les plus chers) [12, 16] et au détriment des diurétiques, des bêta-bloquants et même des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ce qui a entraîné la production fin 2008 par la HAS [20], à la demande de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés, d'une fiche de Bon Usage des Médicaments intitulée : « Comment choisir entre IEC et sartans ? » dont la conclusion est : « Les IEC et les sartans ont une efficacité similaire dans l'hypertension artérielle non compliquée... Les sartans étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé de prescrire un IEC en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC. »

Mais comment expliquer cet engouement des prescripteurs pour la nouveauté même en dehors de toute démonstration de réel progrès thérapeutique? En premier lieu par le désir du praticien de manifester vis-à-vis de son patient un *aggiornamento* régulier : il montre qu'il sait se tenir informé des acquisitions thérapeutiques récentes, qu'il est « à jour » et qu'il en fait profiter sans délai ses malades ; mais aussi et surtout par la force d'information, de persuasion et de vente des délégués médicaux de l'Industrie pharmaceutique [21] qui n'ont de motifs d'agir qu'en faveur du lancement des nouveaux produits et non pas en faveur des médicaments anciens, généricables ou même parfois déjà génériqués. A quoi s'ajoute sans doute, en particulier de la part des assurés sociaux, une certaine « insensibilité » au prix des médicaments, dès lors qu'ils sont remboursables. C'est bien pour limiter les conséquences coûteuses de telles pratiques et de cet état d'esprit que des accords sont passés entre l'assurance maladie et les praticiens dans le cadre de la maîtrise médicalisée des dépenses et que le Comité économique des produits de santé [22] a souhaité limiter le nombre des entretiens en tête à tête du délégué médical et du praticien sur la prescription de certaines classes pharmaco-thérapeutiques, en particulier les statines. Et c'est avec le même objectif qu'un rapport de l'IGAS a recommandé aux pouvoirs publics en 2007 de rééquilibrer l'information reçue par les médecins généralistes sur le médicament, en « désarmant » la force de vente de l'industrie pharmaceutique et en mettant en place, à titre de contrepoids, une information neutre et impartiale du prescripteur par les autorités de santé, indépendamment des actions menées par l'assurance maladie. Reste à promouvoir davantage les prescriptions médicamenteuses en dénomination commune internationale afin de favoriser la prescription des génériques, à développer le sens de la lecture critique lors de la formation initiale des futurs professionnels de santé et à mettre en place une formation médicale continue plus indépendante du financement de l'Industrie pharmaceutique [21, 23] et insistant sur la précarité des certitudes

comme sur les limites de la transposabilité dans la vie réelle des résultats des essais cliniques.

Il serait réducteur de limiter les aspects sociétaux du médicament à des considérations purement économiques. Le médicament, dont on oublie trop souvent de dire qu'il guérit, soulage et transforme la vie d'un nombre considérable de personnes, est aussi perçu comme un danger. Non pas seulement dans le cadre du concept de iatrogénie [24], notion qui n'appartient pour l'instant qu'aux autorités et aux professionnels de santé, mais surtout à travers ses effets indésirables attendus ou inattendus, en particulier ceux que le public suspecte qu'on lui cache. Et, de ce point de vue, la versatilité du public est une constante. Survient un nouveau médicament, le plus souvent les patients le portent très rapidement aux nues ; surviennent des effets indésirables graves, les citoyens et les associations de consommateurs accusent les firmes pharmaceutiques au minimum de fraude et les autorités d'enregistrement de laxisme, si ce n'est de corruption. C'est une tâche bien difficile et c'est une responsabilité bien redoutable que celles des autorités d'enregistrement chargées d'octroyer des autorisations de mise sur le marché c'est-à-dire de décider à un moment où on pense en savoir suffisamment sur un nouveau médicament (mais où, en fait, on en sait encore si peu, en particulier en termes de tolérance à l'échelle populationnelle) que son rapport bénéfice/risque est favorable [25]. Et, dans le public, ce sont parfois les mêmes qui, s'étant plaints de la lenteur prudente des autorités à accepter la mise sur le marché d'un nouveau produit dont ils attendent « monts et merveilles » (« enfant gâté » ?), hurlent avec les loups lorsqu'une expérience délétère de quelques mois de commercialisation fait retirer ce nouveau produit. Dans un cas, il est reproché à l'autorité d'enregistrement d'avoir inutilement retardé, par excès de rigueur et de formalisme, la mise à disposition d'un produit attendu et déjà adulé ; dans l'autre, on stigmatise les négligences de l'Administration et le médicament est honni (« bouc émissaire »).

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie Madame Marie-Pierre Py, Chef d'unité « Soutien et suivi d'activité » du Service Evaluation des médicaments (HAS) et le Docteur François Meyer, directeur de l'Evaluation médicale, économique et de santé publique (HAS) pour leur relecture contributive.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sénat www.senat.fr Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments. Juin 2006
- [2] DREES www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr. Études et résultats. Les dépenses de médicaments remboursables en 2007. N° 634 Mai 2008
- [3] DREES www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr. Études et résultats. Les comptes nationaux de la santé en 2007. N° 655 Septembre 2008.
- [4] Eco-Santé OCDE 2005 www.Source OCDE.org

- [5] BOUVENOT G. — Quantification et valorisation du progrès thérapeutique médicamenteux par la Haute Autorité de santé. *Bull. Acad. Natle. Méd.*, 2006, 190, 893-904.
- [6] Haute Autorité de santé. www.has-sante.fr Rapport annuel d'activité 2007 de la HAS.
- [7] Loi n° 2004-810 du 13 Août 2004 relative à l'assurance maladie. J. O. du 17 Août 2004 www.legifrance.gouv.fr
- [8] Haute Autorité de santé. www.has-sante.fr Recommandation de la Haute Autorité de santé sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments à service médical rendu insuffisant (2^{ème} phase).
- [9] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. www.afssaps.fr Documentation et publications. Autorisations temporaires d'utilisation. Mise à jour 2 décembre 2008.
- [10] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. www.afssaps.fr Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors-GHS ».
- [11] Haute Autorité de santé. www.has-sante.fr Méthode d'élaboration d'un avis et d'une recommandation relatifs à l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale.
- [12] Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr Rapport du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie Juillet 2007
- [13] Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr Avis sur le médicament. Septembre 2008.
- [14] VIENS G., LEVESQUE K., CHAHWAKILIAN P., EL HASNAOUI A., GAUDILLAT A., NICOL G., CROUZIER C. — Évolution comparée de la consommation de médicaments dans cinq pays européens entre 2000 et 2004 : analyse de sept classes pharmaco-thérapeutiques. RESEARCH.CENTER@ESSEC.FR
- [15] L'assurance maladie ameli.fr Points de repère n° 22 Mieux connaître les dépenses de médicaments : une comparaison méthodique de deux sources de données GERS et CNAMTS. Décembre 2008
- [16] L'assurance maladie ameli.fr Points de repère n° 12. Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments Décembre 2007
- [17] ZARIFIAN E. — Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. Etude du CREDES Ministère de la santé, Paris 1996.
- [18] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. www.afssaps.fr Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments. Etat de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. Juillet 1998
- [19] Assemblée nationale. www.assemblee-nationale.fr. — Rapport d'information sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments déposé par la commission des affaires culturelles, familiales et sociales. 30 avril 2008
- [20] Haute Autorité de santé. www.has-sante.fr Bon Usage des Médicaments. Les Inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA non compliquée. Comment choisir entre IEC et sartans ?
- [21] Inspection Générale des Affaires Sociales www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport n° RM 2007-136P septembre 2007
- [22] Comité économique des produits de santé. www.sante.gouv.fr/ceps/ Accord cadre entre le CEPS et les entreprises du médicament.
- [23] Cour des comptes. www.ccomptes.fr Communication à la commission des affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée nationale. La consommation et la prescription de médicaments. Juillet 2007
- [24] TRINH-DUC A , DOUCET J, TROMBERT-PAVIOT B, CARPENTIER F, BOUGET J, QUENEAU P. — Admission of elderly to French emergency departments related to adverse drug events. *Therapie*, 2007, 62, 437-41

[25] BOUVENOT G. — Histoire des coxibs : précarité des certitudes. *Presse Med.*, 2002, 31, 1444-5

DISCUSSION

M. Jean-Paul GIROUD

On peut regretter que la commission de transparence qui regroupe tant d'experts sur les médicaments ne s'exprime pas sur les médicaments non prescrits et non remboursables. Je suis étonné de certaines décisions de la commission de transparence sur l'évaluation de médicament comme l'alpha tocophérol dans le traitement des carences en vitamine E et ne faudrait-il pas une meilleure concertation entre la commission de transparence et la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ?

Dans le cadre de la HAS, les missions de la CT ne concernent en effet que les médicaments pour lesquels les firmes demandent le remboursement par la solidarité nationale. Le rôle de la CT est donc essentiellement de se prononcer sur le bien fondé de cette prise en charge. Pour ce qui est de l'alpha tocophérol, la CT a toujours considéré que son remboursement était justifié dans des situations de carences avérées résultant le plus souvent de malabsorptions intestinales (comme certaines formes de la maladie de Crohn et la mucoviscidose), sources de polyneuropathies, de myopathies, de rétinopathies et d'atteintes du système nerveux central. La population cible des patients concernés ne dépasse pas dix mille personnes. Pour ce qui est de la concertation entre la HAS et l'AFFSAPS, une convention en matière d'information sur le bon usage des médicaments vient d'être signée entre ces deux instances.

M. Pierre AMBROISE-THOMAS

Votre excellent rapport souligne le fait que les français consomment trop de médicaments et les plus chers. Pour ma part, ceci est dû à la « pression » exercée par les visiteurs médicaux. La situation pourra être améliorée par la place plus importante donnée à l'enseignement de la thérapeutique et de la pharmacologie. En revanche deux autres éléments ne sont-ils pas préoccupants : l'influence d'internet qui met l'accent sur les médicaments les plus innovants et donc les plus chers et la carte vitale qui donne aux patients l'illusion que le prix des médicaments n'a pas à être pris en compte ?

Certainement. Les enseignants de pharmacologie et de thérapeutique doivent se réapproprier pleinement, face aux délégués des laboratoires pharmaceutiques, leur rôle premier aussi bien en formation initiale qu'en formation continue (Développement professionnel continu), laquelle doit tendre vers plus d'indépendance. Mais le problème est aussi celui de la fiabilité et de la compréhension des informations fournies par Internet dans le domaine. Le contrôle d'Internet étant impossible, la HAS s'est lancée, pour une information neutre et impartiale, dans une politique de communication de documents brefs plus rapidement accessibles et plus lisibles. La mise en ligne des synthèses d'avis de la CT avant la commercialisation des nouveaux médicaments en est un exemple.

M. Henri LÔO

Il convient d'être prudent lorsqu'on dénonce la surconsommation des psychotropes. Y'a-t-il réellement une surconsommation d'antidépresseurs, en regard de la sous médicalisation des états dépressifs, dont 50 % ne sont pas traités et dont 50 % des cas traités le sont insuffisamment au niveau de la posologie et de la durée. Le rapport Zarifian que vous mentionnez n'était pas dénué d'esprit polémique, de philosophie « écologique » où la prescription du médicament s'opposerait à l'approche psychothérapeutique et où l'abstention thérapeutique est prônée comme une fin en soi, ne connaissant implicitement la réalité de la maladie mentale et la réalité de la souffrance et la réalité de la souffrance psychique. A ce niveau dénoncer la prescription des tranquillisants n'est ni thérapeutique ni éthique.

Je suis en phase avec votre remarque. Le rationnement serait inacceptable. Comme toujours, quand on considère une « pathologie » et ses entours, il y a les patients non pris en charge ou insuffisamment pris en charge (et ils sont souvent nombreux) et ceux, peut-être abusivement traités, dès lors qu'ils ne présentent pas la séméiologie diagnostique complète, mais qui ne doivent pas cacher les premiers. Aussi me suis-je contenté de rapporter des résultats d'enquêtes et de statistiques, en signalant l'évolution générale qui est une sorte de convergence rassurante avec nos quatre principaux voisins européens.

M. Charles-Joël MENKES

Le pari sur la prescription de nouveaux médicaments ne risque-t-il pas de retentir sur la capacité de recherche des firmes pharmaceutiques ?

La réflexion est d'importance. Le problème posé est celui de la politique générale du médicament de notre pays. Cette politique ne se fait pas à la HAS qui est une autorité scientifique indépendante du politique. En revanche, il nous appartient de reconnaître le progrès thérapeutique quand il nous est présenté, autrement dit de ne pas « passer à côté ». C'est ce que nous essayons de faire, et par rapport à nos voisins probablement pas trop mal, bien que ce ne soit pas à moi de le dire.

M. Gérard MILHAUD

Vous annoncez que vous acceptez 97 % des médicaments nouveaux dans la commission de transparence. Chiffre impressionnant. Mais il conviendrait de le ventiler sur les critères que vous définissez par l'amélioration du service médical rendu, ce qui serait très instructif pour être informé sur votre évaluation ou progrès thérapeutique. Qu'en est-il ? Existe-il une lune de miel entre votre commission, la commission économique du médicament et la commission médico-économique de la HAS ?

Je n'ai délibérément pas évoqué dans mon propos le problème de la détermination de l'amélioration du service médical rendu parce qu'il a fait l'objet d'une de mes précédentes lectures à la tribune de l'Académie. Pour ce qui est de nos rapport avec les structures en charge du médico-économique et de la fixation du prix des médicaments, il n'y a pas chevauchement. La commission Evaluation économique et de santé publique de la HAS, présidée par Lise Rochaix, intervient en aval de nous, dans le cadre général des réévaluations, à cinq ans, des performances des médicaments remboursés ; quant au Comité économique des produits de santé, il est destinataire de nos avis, mais nos fonctionnements sont totalement indépendants.

M. Patrice QUENEAU

Merci d'avoir souligné l'importance de la formation initiale et continue en pharmacothérapeutique des médecins ainsi que des pharmaciens et d'autres professionnels de santé. La question d'une meilleure information des malades et de l'ensemble des citoyens est extrêmement délicate, face à la puissance des médias d'Internet... Comment aboutir à une plus large et meilleure connaissance du service médical rendu pour les citoyens ? La pression des malades sur les prescripteurs est majeure. Leur information objective s'impose. Comment l'améliorer (ainsi ou par tout autre moyen) afin de lui permettre d'être moins sensible aux effets de mode (lunes de miel...) ?

Les points majeurs sont ceux de l'information des associations de patients et de leur participation aux instances d'expertise. La HAS poursuit une politique de coopération avec les associations de patients qui participent à pratiquement toutes ses structures. Pour ce qui est de la CT, si la réglementation actuelle ne permet pas d'accueillir les associations comme membres ni même comme observateurs, le président de la commission a le droit — et il en use — de les auditionner en dehors des séances, souvent lors de la période dite contradictoire avec les firmes.

M. Pierre GODEAU

Quel est le rapport entre ATU et indications compassionnelles ? Le fait que la consultation médicale se termine presque toujours (85 %) en France par une prescription médicamenteuse est-il une qualité ou un défaut ? L'absence de prescription est effectivement mal vécue par le patient.

Les ATU de cohorte correspondent généralement à des médicaments en instance d'AMM. Pour les ATU nominatives, l'utilisation du produit doit-être scientifiquement étayée par le prescripteur et les experts de l'AFSSAPS. Il s'agit donc de bien plus que du compassionnel. Le fait qu'en France, une consultation se termine plus souvent qu'ailleurs par une ordonnance n'est pas, en soi, condamnable, me semble-t-il ; mais le phénomène doit nous faire réfléchir sur la durée de la consultation et le temps réservé à l'écoute du patient. La prescription médicamenteuse ne saurait être la contrepartie d'un manque de disponibilité du praticien, et le renouvellement des ordonnances systématique à chaque consultation.

M. André VACHERON

Dans votre excellente communication, vous avez évoqué le rôle des leaders d'opinion dans la diffusion des nouveaux médicaments. Ne faudrait-il pas y associer les résultats des grands essais multicentriques portant sur des milliers, voire des dizaines de milliers de patients acceptés comme des vérités absolues, mais parfois remises en question lors de l'utilisation du médicament dans la vie réelle avec le retrait du médicament par le concepteur industriel ?

On ne peut que souscrire à votre remarque. Le développement de l'enseignement de la lecture critique d'article, tel qu'il est prévu, dès la formation initiale des médecins, devrait permettre à nos confrères de prendre du recul par rapport à ces publications souvent contradictoires dans le temps et qui peuvent donner parfois à la littérature scientifique des allures de balancier. Il faut prendre conscience de la précarité des « certitudes », en

tout cas de leur caractère provisoire. Pour ce qui est de la transposabilité des résultats des essais cliniques dans la vie réelle, nous savons bien qu'elle n'est jamais assurée. C'est pourquoi la bonne thérapeutique n'est pas seulement celle du malade « moyen », elle est surtout celle du malade singulier.

M. Pierre JOLY

On ne peut que vous féliciter pour votre action qui a permis de réduire les délais d'examens des dossiers de médicaments mettant ainsi les médicaments à la disposition des malades dans des délais convenables. En revanche l'ensemble des problèmes entrepreneuriaux ne restent-ils pas entiers si ce n'est accru ?

Le rôle de la CT dans le domaine est modeste : dire si un nouveau médicament vaut la peine d'être pris en charge par la solidarité nationale et à quel taux, essayer de quantifier le progrès thérapeutique apporté par les nouveaux médicaments compte tenu de dossiers qui ne comportent qu'exceptionnellement des comparaisons directes entre produits, et tenter de ne pas retarder de son fait la mise à disposition des nouveaux médicaments. Faire en sorte de veiller à l'amélioration constante de la prise en charge des patients, sans se préoccuper du coût. C'est aux pouvoirs publics de prendre les décisions et de conduire la politique du médicament et la politique industrielle de notre pays.

COMMUNICATION

La « squalénisation » : un exemple de conception de nanomédicaments anticancéreux et antiviraux

MOTS-CLÉS : SQUALÈNE. NANOPARTICULES. NANOMÉDECINE. NUCLÉOSIDE. TRANSMISSION DES MALADIES. GEMCITABINE. ANTINÉOPLASIQUES. ANTIVIRAUX

« Squalenoylation » : a new approach to the design of anticancer and antiviral nanomedicines

KEY-WORDS (Index medicus) : SQUALENE. NANOPARTICLES. NANOMEDICINE. NUCLEOSIDES. DISEASE TRANSMISSION. GEMCITABINE. ANTINEOPLASTIC AGENTS. ANTIVIRAL AGENTS

Patrick COUVREUR*

RÉSUMÉ

L'article décrit le concept de « squalénisation » qui consiste à coupler des analogues nucléosidiques au squalène et qui aboutit systématiquement à la formation de nanoparticules (de 60 nm à 300 nm) en milieu aqueux. Ces nanomédicaments (gemcitabine-squalène) ont donné lieu à des résultats spectaculaires sur des tumeurs expérimentales in vitro et in vivo (leucémies, cancers du sein, cancers du nasopharynx etc.) ; ils sont aussi beaucoup plus efficaces que les thérapeutiques existantes (gemcitabine) sur des tumeurs résistantes. La « squalénisation » (ddI-squalène et ddC-squalène) permet également d'avoir une meilleure activité antivirale sur lymphocytes infectés par VIH, y compris sur les souches résistantes. La « squalénisation » peut donc être considérée comme une approche totalement nouvelle pour la conception de nouveaux médicaments anticancéreux et antiviraux. Le marché visé est celui du traitement du cancer et des infections virales (HIV, hépatites...).

SUMMARY

Some nucleoside analogs display significant activity against malignancies (gemcitabine, cytarabine) or viruses (ddI, ddC, AZT) by interfering with DNA synthesis. However, their use is limited by their relatively poor intracellular diffusion, rapid metabolism and induction of resistance. We have discovered that linking nucleoside analogs to squalene produces amphiphilic molecules that self-organize in water as nanoassemblies of 100-300 nm, irrespective of the nucleoside analog used. Gemcitabine nanoassemblies exhibited far

* Physico-chimie, pharmacotechnie et biopharmacie, Université Paris Sud, 5, rue Jean-Baptiste Clément — 92296 Chatenay-Malabry

Tirés-à-part : Professeur Patrick COUVREUR, même adresse
Article reçu le 2 septembre 2008, accepté le 5 novembre 2008

greater activity than free gemcitabine against both subcutaneously grafted solid tumors (L1210 and P388) and aggressive metastatic leukemia (leukemia L1210 wt, P388 and RNK-16 LGL). Likewise, squalenated ddI and ddC nanoassemblies were more efficient than free ddI and ddC against HIV-infected lymphocytes. It is of prime importance to unravel the supramolecular organization of these nanoassemblies. For example, it has been shown that squalenated gemcitabine nanoassemblies form inverted hexagonal phases.

ORIGINE DU CONCEPT

L'adressage de molécules thérapeutiques vers l'organe, le tissu ou la cellule malade constitue aujourd'hui un défi majeur pour le traitement des maladies humaines notamment infectieuses, cancéreuses ou d'origine génétique. Dès le début du vingtième siècle, le savant Paul Ehrlich rêvait déjà de « magic bullet » susceptible d'acheminer un médicament de manière spécifique vers son site d'action. Le rêve de Paul Ehrlich est aujourd'hui proche de la réalité grâce au développement des nanotechnologies qui ont permis de proposer le concept de vectorisation des médicaments (« Nanomédicaments »). De nombreux principes actifs présentent, en effet, des caractéristiques physico-chimiques (hydrophilie, poids moléculaires, etc.) peu favorables au passage des barrières biologiques qui séparent le site d'administration du médicament de son site d'action. D'autres molécules actives se heurtent aussi à des barrières enzymatiques entraînant leur dégradation et métabolisation rapides. L'obtention de concentrations thérapeutiques efficaces au niveau du site d'action ne peut donc se faire qu'au détriment d'une importante déperdition vers d'autres tissus ou cellules, ce qui occasionne des effets toxiques parfois importants. C'est pour toutes ces raisons que le développement de nanomédicaments a pris un essor considérable au cours de la dernière décennie. S'appuyant sur de nouveaux concepts physico-chimiques et sur le développement de nouveaux matériaux (synthèse de nouveaux polymères, ou assemblages supramoléculaires de lipides), la recherche galénique a permis d'imaginer des systèmes sub-microniques d'administration capables : — de protéger la molécule active de la dégradation et — d'en contrôler la libération dans le temps et dans l'espace. Cependant, si ces nanovecteurs ont permis d'acheminer des molécules biologiquement actives d'une manière plus ciblée dans l'organisme, ils se heurtent tous à une capacité d'encapsulation limitée. Dans le meilleur des cas, un rapport de 0,1 est obtenu entre le poids du principe actif et celui du nanovecteur. Ce faible pouvoir de charge aboutit soit à une faible activité pharmacologique (car la dose administrée est insuffisante) soit à l'apparition d'effets toxiques en raison des doses trop importantes de matériel vecteur (polymères, lipides, etc.) à administrer. C'est dans ce contexte que nous avons proposé le concept de « squalénisation ».

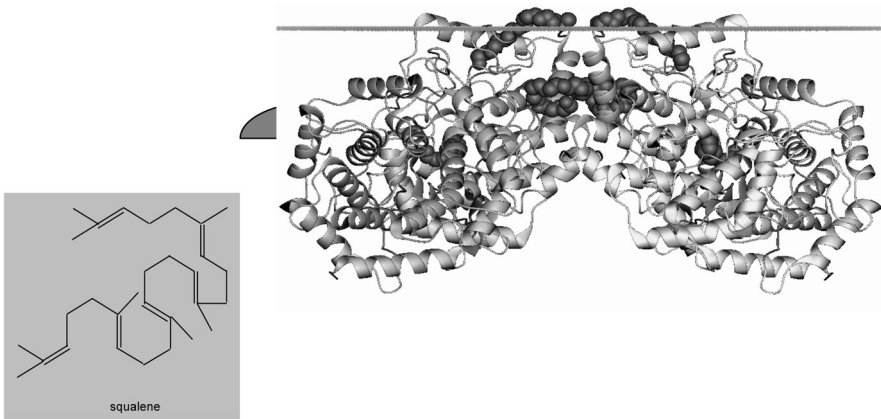


FIG. 1. — le squalène (violet) doit adopter une configuration moléculaire compacte pour entrer dans la poche hydrophobe de l'oxydosqualénecyclase

Le squalène est une molécule acyclique d'origine naturelle qui a la propriété unique de se cycliser en lanostérol (lui-même précurseur du cholestérol) en adoptant spontanément en milieu aqueux une conformation moléculaire enroulée et très compacte. La flexibilité moléculaire et le caractère ramassé du squalène lui permettent, en effet, d'avoir différentes conformations autorisant son accès à la poche hydrophobe de l'enzyme (l'oxydosqualénecyclase) dans laquelle la réaction de cyclisation a lieu (figure 1). Il est remarquable de noter que cette réaction se fait sans l'aide de coenzymes et sans apport d'énergie (ATP). Par ailleurs, le squalène est présent en grande quantité dans le monde végétal [1] et animal [2] et il est également distribué de manière ubiquitaire dans les tissus humains, en particulier dans la peau. C'est donc une molécule que l'on peut considérer comme dénuée de toxicité dans le cadre de son utilisation en cancérologie/virologie traitée dans le présent article.

Nous avons eu l'idée de tirer profit de la conformation moléculaire compacte du squalène pour obtenir des systèmes nanoparticulaires en couplant cette molécule à des analogues nucléosidiques à activité anticancéreuse ou antivirale [3]. Les *Nanomédicaments squalénés* ainsi obtenus se sont révélés beaucoup plus efficaces que les molécules mères. En effet, ces nanosystèmes : — peuvent être administrés par voie intraveineuse ou orale — favorisent la pénétration intracellulaire des analogues nucléosidiques, — facilitent leur passage transmembranaire et — les protègent de la dégradation/métabolisation. Il est important de noter, comme il sera montré ci-dessous, que la vectorisation de l'analogue nucléosidique conjugué peut être obtenue soit par la fonctionnalisation de ces nanosystèmes (par exemple par du polyéthylène glycol pour favoriser l'extravasation sélective à travers l'endothélium vasculaire tumoral), soit par le choix d'une stratégie de couplage (liaison labile entre

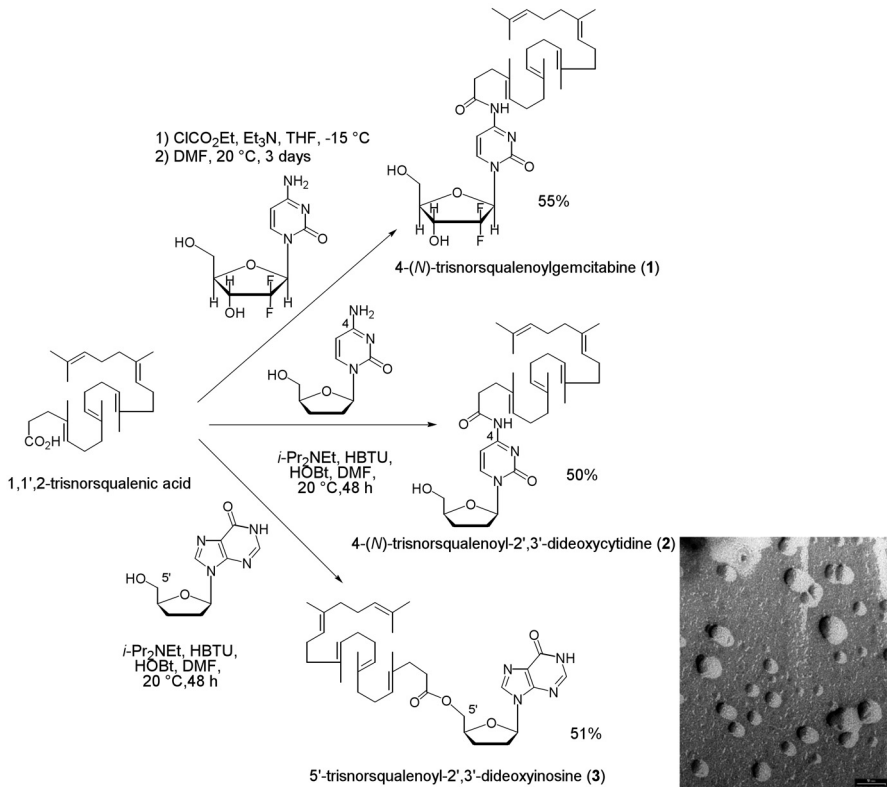


FIG. 2. — Le couplage covalent de l'acide 1,1',2-trisnorsqualénique soit avec l'amine libre au niveau de l'hétérocycle du nucléoside (cas de la gemcitabine et du ddC), soit avec l'hydroxyle du sucre en 5' (cas du ddI) conduit respectivement au 4-(N)-trisnorsqualenylgemcitabine (1), au 5' trisnorsqualenyl-ddC (2) et au 4-(N)-trisnorsqualenyl-ddI (3). Ces molécules squalénées s'auto-assemblent spontanément en milieu aqueux sous forme de nanoparticules (cliché de droite, microscopie électronique à transmission après cryofracture). D'après Couvreur et al [4]

le squalène et l'analogue nucléosidique) qui permette la libération sélective de l'analogue nucléosidique au niveau tumoral (par exemple, le choix d'une liaison amide permet l'activation de la prodrogue dans des cellules à fort contenu en cathepsine).

DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE DE “ SQUALÉNISATION ”

Appliquée à des composés anticancéreux ou antiviraux de nature nucléosidique, la squalénisation commence par l'oxydation du squalène aldéhyde en acide 1,1', 2-trisnorsqualénique qui est ensuite activé avec l'éthylchloroformate avant couplage au groupement aminé localisé sur l'hétérocycle de l'analogue nucléosidique (cas de la

gemcitabine ou difluorodeoxycytidine, notée ci-après gem et de la Zalcitabine ou 2',3'-dideoxycytidine, notée ci-après ddC) (figure 2). Le couplage peut aussi s'effectuer au niveau du sucre sur la fonction hydroxyle en 5' (cas de la Didanosine ou 2',3'-dideoxyinosine, noté ci après ddI). De manière similaire, le squalène a aussi été couplé à l'AZT, à la cytarabine, à l'adénosine, à l'acyclovir et à la thymidine. De manière remarquable, tous ces dérivés s'auto-organisent spontanément en milieu aqueux sous la forme de nanoparticules de 100 à 300 nm comme le montre l'observation en microscopie électronique à transmission après cryofracture (figure 2, droite). Celles-ci se forment donc indépendamment de la nature de l'analogue nucléosidique et de l'endroit du couplage avec le squalène (en 5' sur le sucre ou au niveau de l'hétérocycle du nucléoside) (figure2) [4]. Le calcul du rapport des poids moléculaires de l'analogue nucléosidique (ie. médicament) et du squalène (ie. transporteur) abouti à une valeur de l'ordre de l'unité ; cela signifie que le poids du vecteur et de la molécule transportée sont à peu près équivalents. Le pouvoir de charge des vecteurs squalénés est donc à peu près dix fois supérieur à celui des vecteurs classiques (liposomes ou nanoparticules).

Lorsque les dérivés nucléosidiques *squalénés* sont nanoprecipités en milieu aqueux avec du squalène polyoxyéthyléné (squal-PEG) ou du cholestérol polyoxyéthyléné (Chol-PEG), la taille des nanoparticules diminue pour atteindre des diamètres inférieurs à 100 nm, généralement compris entre 50 nm et 80 nm. Dans ce cas, les nanoparticules sont « PEGylés », c'est-à-dire stabilisées par une couche de polyéthylèneglycol. Il est donc théoriquement possible de fonctionnaliser ces nanoparticules avec des ligands (acide folique, peptides, anticorps etc.) capables de reconnaître les récepteurs correspondants au niveau de cellules tumorales.

Dans le but de mieux comprendre le surprenant mécanisme de l'autoassemblage supramoléculaire de ces médicaments nucléosidiques couplés au squalène, les nanoparticules de 4-(N)-trisnorsqualenoylgemcitabine (SQgem) ont été vitrifiées et observées en cryomicroscopie (cryoTEM) afin d'en déterminer la morphologie (Figure 3) [5]. En fonction de l'orientation, ces nanoparticules présentent une forme hexagonale multifacettée avec une taille (en nombre) variant de 27 à 125 nanomètres pour une valeur moyenne d'environ 67 nm (figure 3), ce qui est cohérent avec les observations réalisées en diffusion quasi-élastique de la lumière qui donnaient une taille moyenne d'une centaine de nanomètres en volume. Chaque particule est entourée d'une coque externe d'une épaisseur d'environ 3,3 nm et est constituée d'une structure interne formée de plans réticulés (ou colonnes). Quand les particules sont orientées dans la bonne direction, elles présentent une symétrie d'ordre 12 avec une distance d'environ 5,2 nm entre les différents plans. Une étude en diffraction RX a clairement montré que les molécules de SQgem formaient, dans l'eau, des structures supramoléculaires organisées correspondant à des phases hexagonales inverses, représentées par des colonnes à cœur hydrophile, la partie gemcitabine (hydrophile) étant orientée vers le centre de la colonne et la partie squalène (hydrophobe) vers l'extérieur. La distance entre deux colonnes est évaluée par diffraction des rayons X à 8,77 nm soit moins du double de la distance mesurée par cryoTEM.

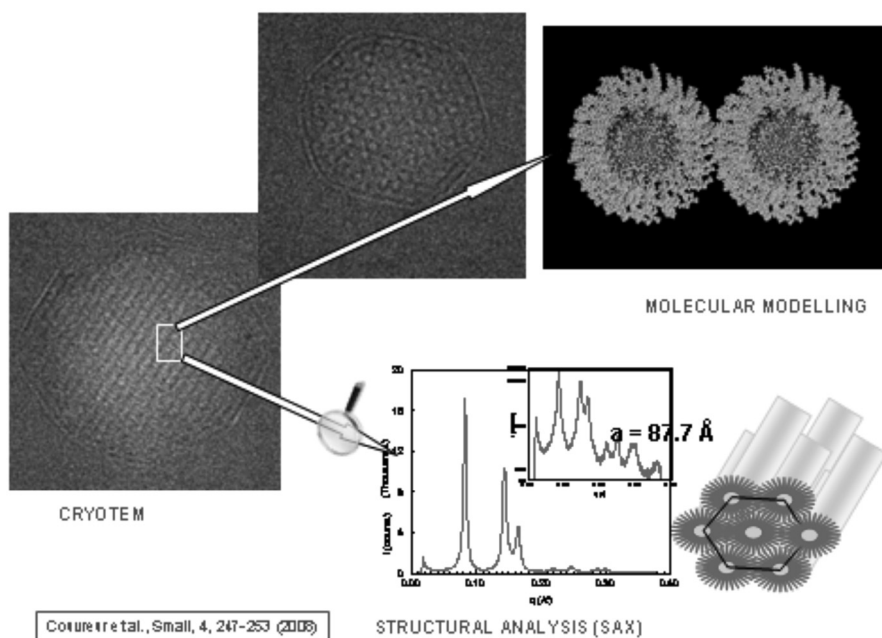


FIG. 3. — Étude structurale des nanoparticules de SQgem par cryomicroscopie, diffraction rayons X et modélisation moléculaire. Les nanoparticules de SQgem s’auto-organisent en phase hexagonale inverse [4]

Cependant, ces valeurs ne sont pas contradictoires puisque l’étude de diffraction RX a été réalisée à température ambiante, tandis que les observations en cryoTEM sont faites à -70°C . Une étude de modélisation moléculaire a confirmé les caractéristiques structurales détaillées ci-dessus. Ces structures formées par le squalène sont totalement nouvelles ; elles n’ont jamais été observées antérieurement et expliquent pourquoi les molécules dérivées de ce lipide possèdent la propriété remarquable et unique de s’auto-assembler sous forme de nanoparticules en milieu aqueux.

Très curieusement, nous avons observé que le couplage du ddC (chimiquement très proche de la gemcitabine, cette molécule n’a pas les deux atomes de fluor de la gemcitabine) au squalène forme des nanoparticules de même taille que SQgem mais que l’organisation supramoléculaire est très différente : des phases cubiques sont obtenues à la place des phases hexagonales inverses décrites avec SQgem [12].

APPLICATION DU CONCEPT DE *SQUALÉNISATION* À LA GEMCITABINE, NUCLÉOSIDE À ACTIVITÉ ANTICANCÉREUSE (SQUALÈNE-GEMCITABINE SQGem)

Le concept de *squalénisation* a d'abord été appliqué à la gemcitabine, ou Gemzar® utilisée en clinique, dans le traitement des tumeurs solides (cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, cancer du pancréas, cancer de la vessie, cancer du sein). Cependant, la gemcitabine est rapidement métabolisée par action de la déoxycytidine déaminase, localisée principalement dans le sang, le foie et le rein, en son dérivé uracile qui s'avère totalement inactif [6]. La gemcitabine, administrée par voie intraveineuse, possède donc une activité anticancéreuse non optimale [7]. D'autre part, en dépit d'une lipophilie légèrement accrue par la présence de deux atomes de fluor, cette molécule conserve un caractère encore très hydrophile, ce qui limite sa diffusion à travers la membrane plasmique. C'est la raison pour laquelle, Eli Lilly qui commercialise le Gemzar^R a synthétisé des dérivés lipophiles de la gemcitabine. Ceux-ci se composaient d'une chaîne acyclique en C6, C12, C16 et C18 couplée de manière covalente au radical amino en position 4 de la molécule de gemcitabine. Cependant, ces dérivés lipophiles insolubles dans l'eau forment des agrégats ; ils ne peuvent donc pas être administrés à l'homme par voie intraveineuse. Comme expliqué ci-dessus, le couplage de la gemcitabine à l'acide squalénique a permis de conférer au dérivé correspondant la propriété tout à fait exceptionnelle de former spontanément, en milieu aqueux, des nanoparticules de taille homogène (130 nm), ce qui permet d'envisager l'administration du dérivé par voie intraveineuse.

Les essais précliniques ont donc comparé les nanoparticules de squalénoylgemcitabine (SQgem) à la solution de gemcitabine (gem) libre.

In vitro, ces essais ont montré que : — Contrairement à la gem, les nanoparticules de SQgem sont stables en présence de plasma (absence de métabolisation de SQgem) et elles libèrent la gemcitabine suite à l'action des enzymes intracellulaires (Cathepsines B et D). Les cathepsines B et D étant surexprimées dans de nombreuses cellules cancéreuses, l'activation de la prodrogue se fera donc préférentiellement dans ces cellules (effet de ciblage) [4], — Les nanoparticules de SQgem ont une IC50 cinq à huit fois plus faible que la gem sur culture de cellules cancéreuses humaine (lignées MCF-7 et KB 3-1) [4], — Les nanoparticules de SQgem réversent la résistance des cellules cancéreuses à la gem (réduction d'un facteur 32 avec les cellules L1210 10K et d'un facteur 3 avec les cellules ARAC/8C) [8] (Figure 4).

Les essais *in vivo* ont montré que : — Après administration intraveineuse (IV), les nanoparticules de SQgem induisent des concentrations plasmatiques très supérieures à celles de la gem (AUCgem/AUCSQgem= 0,12) et l'apparition du métabolite inactif (difluorouracile) est très ralentie [9], — Les nanoparticules de SQgem sont, après administration intraveineuse, beaucoup plus actives que la gem sur le modèle de leucémie murine P388 greffée par voie IV (tumeur liquide métastatique) ou par

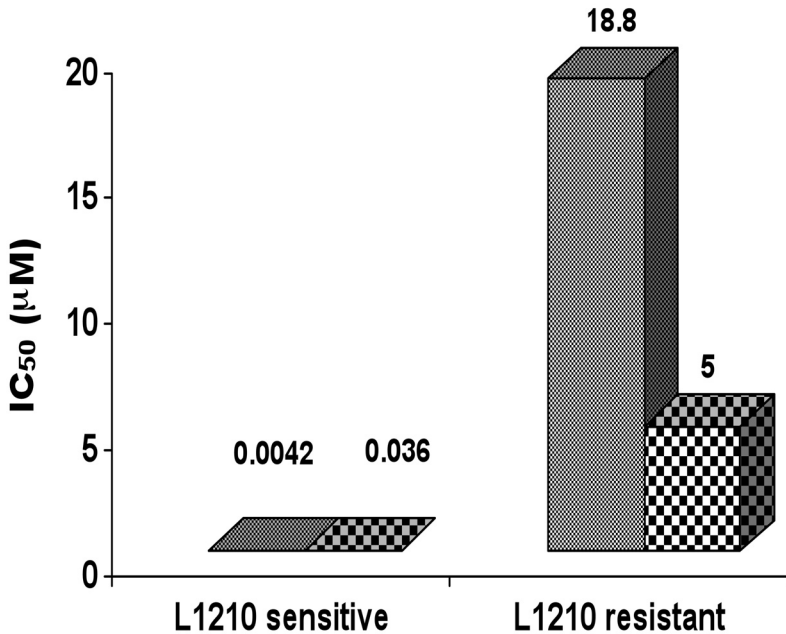


FIG. 4. — IC₅₀ des nanoparticules de 4-(N)-trisnorsqualenoylgemcitabine (SQgem) et de la gemcitabine(Gem) sur la lignée cellulaire sensible L1210 et résistante L1210 10K. L'IC₅₀ exprime la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de la croissance cellulaire.

voie sous-cutanée (tumeur solide) ; à dose équivalente, seules les souris traitées par SQgem donnent des survivants à long term [9,10]. — Les nanoparticules de SQgem sont, après administration intraveineuse, beaucoup plus actives que la gem sur le modèle de leucémie murine L1210 greffée par voie iv (à doses équivalentes et à dose équitoxique, seules les souris traitées par SQgem donnent des survivants à long terme) [10] (Figure 5). — Les nanoparticules de SQgem sont, après administration intraveineuse, beaucoup plus actives que la gem sur le modèle de leucémie murine L1210 greffée par voie sous-cutanée (seules les souris traitées par SQgem sont capables d'inhiber la croissance tumorale) (Figure 6) [10]. — Les nanoparticules de SQgem sont, après administration orale, beaucoup plus actives que la gem sur un modèle de leucémie chez le rat P388 RNK-16 LGL (à dose équivalente, seuls les rats traités par SQgem donnent des survivants à long terme) [4]. — Les essais toxicologiques préliminaires ont permis de définir la dose maximale tolérée (MTD). A cette dose aucune toxicité majeure n'a été observée [10]. Aux doses supérieures, le profil toxicologique (toxicité hématopoïétique) est comparable à celui de la gemcitabine.

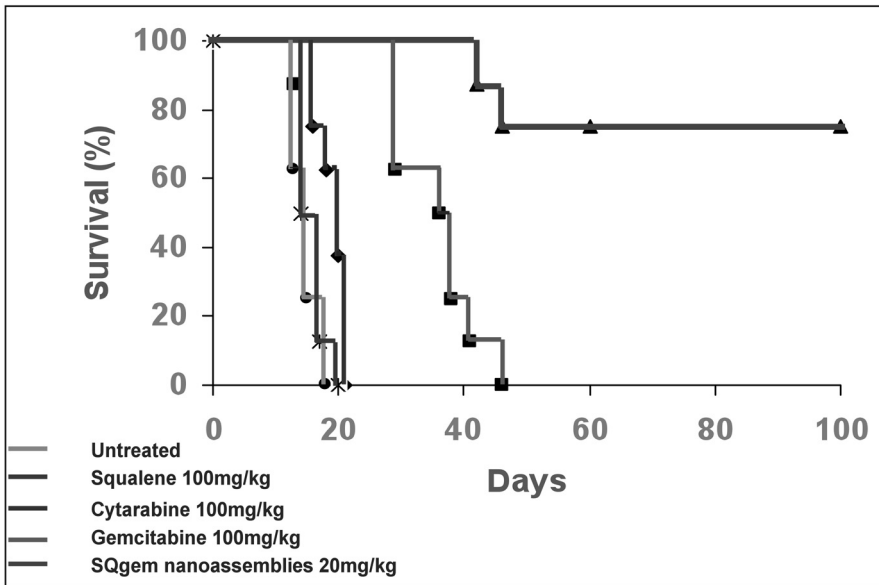


FIG. 5. — Survie des souris leucémiques L1210 (**modèle intraveineux**) traitées par les nanoparticules de SQgem 4×20 mg/Kg (courbe verte), par gem 4×100 mg/Kg (courbe bordeaux), par des nanoparticules de squalène pur 4×100 mg/Kg (courbe brune), par la cytarabine 4×100 mg/Kg (courbe bleue). Les contrôles sont des animaux non traités (courbe orange). Seules les souris traitées par SQgem permettent l'obtention de survivants à long terme (75 % d'animaux guéris), [10].

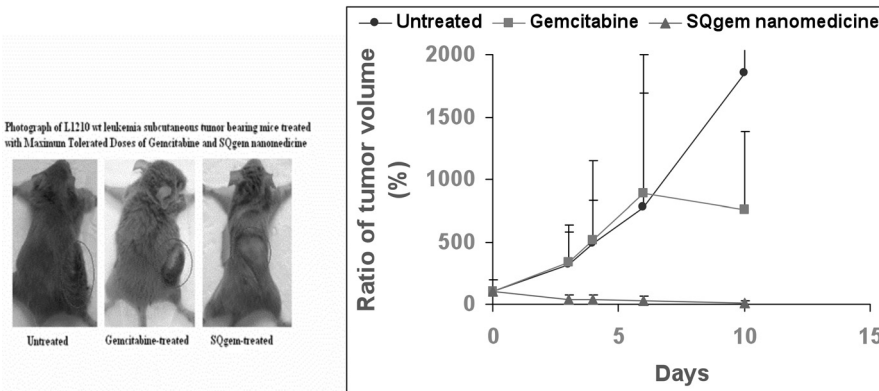


FIG. 6. — Souris leucémiques L1210 (**modèle sous-cutané**) traitées par les nanoparticules de SQgem 4×20 mg/Kg (courbe rouge), par gem 4×100 mg/Kg (courbe violette). Les contrôles sont des animaux non traités (courbe bleue). Le traitement par les nanoparticules de SQgem aboutit à la disparition de la tumeur après 10 jours (photo droite) tandis que la traitement par gem (photo centre) n'a pas d'effet antitumoral comparativement aux animaux non traités (photo gauche), [10]

APPLICATION DU CONCEPT DE SQUALÉNISATION AUX NUCLÉOSIDES À ACTIVITÉ ANTIVIRALE (DDC-SQUALÈNE, DDI-SQUALÈNE)

Le concept de *squalénisation* a été appliqué à d'autres analogues nucléosidiques à activité antivirale, comme le ddC et le ddI. Comme il a été dit plus haut, quelque soit le mode de liaison au squalène (sur le sucre ou l'hétérocycle, voir figure 2), toutes ces molécules s'autoorganisent dans l'eau sous forme de nanoparticules de 100-200 nm. Le 5' trisnorsqualenoyl-ddI (composé (3), Figure 2) et le 4-(N)-trisnorsqualenoyl-ddC (composé (2) Figure 2) ont été testés *in vitro* pour leur activité anti-HIV sur des lymphocytes infectés, issus de trois différents donneurs. Les deux dérivés squalénés se sont avérés deux à trois fois plus actifs que les molécules mères correspondantes en ce qui concerne leur capacité à inhiber la multiplication virale (ED 50 %). L'activité antivirale des nanoparticules de 5' trisnorsqualenoyl-ddI (SQddI) et de 4-(N)-trisnorsqualenoyl-ddC (SQddC) a ensuite été testée sur lymphocytes infectés par les souches virales résistantes VIH-1-144 et VIH-1-146. L'activité antivirale des dérivés squalénés est très supérieure à celle du ddI et du ddC sur ces souches résistantes ; par exemple les nanoparticules de SQddI sont dix fois plus actives que le ddI sur la souche VIH-1-146.

CONCLUSION

Situé à l'interface de la Physico-chimie et de la Biologie, le concept de *squalénisation* propose donc une plateforme nanotechnologique extrêmement originale pour la conception de nouveaux nanomédicaments à activité anticancéreuse et antivirale. S'inscrivant dans une démarche totalement novatrice (par rapport au criblage haut débit généralement utilisé dans l'industrie pharmaceutique) cette découverte est susceptible de répondre à des besoins sociétaux majeurs en ouvrant de nouvelles perspectives pour le traitement de cancers et d'infections virales résistants aux traitements classiques.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), projet SYLIANNU. Outre l'équipe de P. COUVREUR (Laboratoire de Physico-chimie, Pharmacotechnie et Biopharmacie, UMR CNRS 8612, Chatenay-Malabry, Université Paris-Sud), ont collaboré à ce travail, les équipes de : — D. DESMAEL et S. LEPETRE (Biomolécule, conception, isolement et synthèse, UMR CNRS 8076, Chatenay-Malabry, Université Paris-Sud), — G. VASSAL et A. PACI (Laboratoire de pharmacologie et nouveaux traitements du cancer, EA 3535, IGR, Villejuif), — P. CLAYETTE et V. BOSQUET (Laboratoire de Neurovirologie, SPI-BIO), — L. CATTEL et B. STELLA (Facoltà di Farmacia, Université de Turin, Italie), — S. MANGENOT (Lab. de Physique des Solides, Orsay, Université Paris-Sud).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OURISSON, G. — Peculiarities of sterol biosynthesis in plants. *J. Plant Physiology*. 1994,143, 434-439.
- [2] BLONDIN G.A. *et al.* The biosynthesis of squalene and sterols in fish. *Comparative Biochem and Physiol*. 1966, 17, 391-407.
- [3] COUVREUR P., STELLA B., ROCCO F., ROSILIO V., RENOIR J.M., CATTÉL L. — Nanoparticules de dérivés de la gemcitabine. *Brevet PCT/FR2005/050488*.
- [4] COUVREUR P, STELLA B, HARIVARDHAN REDDY L, HILLAIREAU H, DUBERNET C, DESMAËLE D, LEPÊTRE-MOUELHI S, ROCCO F, DEREUDDRE-BOSQUET N, CLAYETTE P, ROSILIO V, MARSAUD V, RENOIR M, CATTÉL L., Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics *Nano Letters*. 2006, 6, 2544-2548.
- [5] COUVREUR P, HARIVARDHAN REDDY L., MANGENOT S, POUPAERT JH., DESMAËLE D, LEPÊTRE-MOUELHI S, PILI B, BOURGAUX C, AMENITSCH H., OLLIVON M. — Discovery of new hexagonal supramolecular nanostructures formed by squalenoylation of an anticancer nucleoside analogue. *Small*. 2008, 4, 247-253.
- [6] PLUNKETT W., HUANG P. & GHANDI V. — Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs*. 1995, 6, 7-13.
- [7] ABBRUZZESE J.L. *et al.* — A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J. Clin. Oncol*. 1991, 9, 491-498.
- [8] HARIVARDHAN REDDY L, DUBERNET C, LEPETRE MOUELHI S., DESMAELE D., COUVREUR P. — A new nanomedicine of gemcitabine displays enhanced anticancer activity in sensitive and resistant leukemia types, *J Control Rel*. 2007, 124, 20-27.
- [9] HARIVARDHAN REDDY L., KHOURY H, PACI A, DEROUSSANT A, FERREIRA H, DUBERNET C, DECLÈVES X, BESNARD M, CHACUN H, LEPÊTRE-MOUELHI S, DESMAËLE D, ROUSSEAU B, LAUGIER C, CINTRAT J-C, VASSAL G, COUVREUR P. — Squalenoylation favourably modifies the *in vivo* pharmacokinetics and biodistribution of gemcitabine, *Drug Disposit. Metab*. 2008, 36, 1570-1577.
- [10] HARIVARDHAN REDDY L., MARQUE P-E, DUBERNET C, LEPÊTRE MOUELHI S., DESMAËLE D., COUVREUR P. — Preclinical toxicology (sub-acute and acute) and efficacy of a new squalenoyl gemcitabine anticancer nanomedicine. *J Pharm Exp Therapeut.*. 2008, 325, 484-490.
- [11] HARIVARDHAN REDDY L., FERREIRA H., DUBERNET C, LEPÊTRE-MOUELHI S, DESMAËLE D, ROUSSEAU B., COUVREUR P. — Oral absorption and tissue distribution of a new squalenoyl anticancer nanomedicine. *Journal of Nanoparticle Research*. 2008, 10, 887-891.
- [12] BEKKARA-AOUNALLAH F., GREF R., OTHMAN M., HARIVARDHAN REDDY L., PILI B., ALLAIN V., BOURGAUX C., HILLAIREAU H., LEPÊTRE-MOUELHI S., DESMAËLE D., NICOLAS J., CHAFI N., COUVREUR P. — Novel PEGylated nanoassemblies made of self-assembled squalenoyl nucleoside analogues. *Adv. Funct. Mater*. 2008. Sous presse.

DISCUSSION

M. Jean-Paul TILLEMENT

Sous quelles formes se trouvent le squalène et ses dérivés dans le plasma ? Les retrouve-t-on dans les lipoprotéines, peut-on stabiliser les LDL par cette méthode ?

En effet, nous avons injecté des nanoparticules de gemcitabine-squalène à des rats et avons isolé les LDL, VLDL et HDL. Nous avons constaté qu'une fraction importante de la radioactivité injectée se retrouvait dans les LDL et les VLDL et dans une moindre mesure dans les HDL. Ce résultat est intéressant car les cellules cancéreuses sont équipées de récepteurs aux LDL. Ce résultat n'est, cependant, pas étonnant car plusieurs publications ont fait état de l'association du squalène aux lipoprotéines après administration orale.

M. Pierre DELAVEAU

Comment expliquer l'accumulation de squalène chez les requins des abysses ? Le squalène a été utilisé comme adjuvant d'immunité. Y a-t-il ici un rapport avec cette application ?

Le squalène est un lipide qui a été très étudié par le chimiste strasbourgeois Guy Ourisson qui en a fait un marqueur de l'évolution. En effet, le squalène est très présent dans le monde végétal et chez les poissons (dont le requin, d'où le nom de « squalène » donné à ce lipide). Chez les mammifères supérieurs, ce lipide est cyclisé en lanostérol puis en cholestérol. Par ailleurs, il est tout à fait vrai que ce lipide naturel est utilisé avec succès comme adjuvant de l'immunité car il est capable d'induire une immunité humorale et est dénué de toxicité, contrairement à l'adjuvant de Freund.

M. Claude-Henri CHOUARD

Quand verrons-nous arriver les applications cliniques de vos observations sur l'animal, concernant les leucémies, les tumeurs solides et le sida ?

Concernant les nanoparticules de gemcitabine-squalène, les essais d'efficacité pré-cliniques sont très avancés. Il nous reste à trouver le financement nécessaire pour faire une étude classique de toxicité pré-clinique sur deux espèces animales. Il faudra aussi faire l'étude de transposition d'échelle pour la préparation d'un lot clinique. Ensuite, le passage à la clinique pourra se faire très vite (phase I) chez des patients atteints de cancers qui ne répondent plus aux traitements classiques, comme le cancer du pancréas.

M^{me} Monique ADOLPHE

Je crois savoir que le procédé de squalénisation pourrait intervenir dans la thérapie génique... Pouvez-vous nous en parler ?

Nous travaillons, en effet, sur la possibilité de coupler le squalène à des siRNA. En particulier avec l'équipe de C. Malvy et L. Massade à l'Institut Gustave Roussy, nous avons couplé le squalène à un siRNA orienté vers l'oncogène de jonction EWS-Fli qui est présent dans le sarcome d'Ewing. Coupler un ADN entier au squalène est plus compliqué car la partie hydrophile du bioconjugué (ADN) est prédominante en termes de poids moléculaire et, le bioconjugué ADN-squalène devient soluble dans l'eau et ne forme donc pas de nanoparticules.

COMMUNICATION

Intérêt et limites de l'examen histopathologique des biopsies de villosités choriales

MOTS-CLÉS : VILLOSITÉS CHORIALES. BIOPSIE. HISTOLOGIE

Advantages and limitations of chorionic villous sampling

KEY-WORDS (Index medicus) : CHORIONIC VILLI. BIOPSY. HISTOLOGY

Dominique CARLES *, Fanny PELLUARD, Raphaëlle MANGIONE, Alain LIQUIER, Jacques HOROVITZ, Robert SAURA

RÉSUMÉ

La ponction-biopsie de villosités choriales (choriocentèse) est une technique développée depuis maintenant plus de vingt ans. Avec l'amniocentèse, elle est venue compléter l'arsenal du cytogénéticien pour déterminer le caryotype fœtal en anténatal (diagnostic prénatal). L'une ou l'autre de ces méthodes est préférentiellement utilisée selon les équipes et selon les indications. Une bonne maîtrise de la technique de la choriocentèse permet aujourd'hui de disposer d'un matériel suffisamment abondant pour envisager de coupler une analyse histopathologique à l'analyse du caryotype. L'objectif de cette étude est d'évaluer la validité de l'examen histopathologique des biopsies de villosités choriales dans le diagnostic des pathologies de la grossesse, qu'il s'agisse des pathologies ovulaires primitives, des pathologies vasculaires utéro-placentaires (toxémie) et dans certaines pathologies inflammatoires. Quatre-cents biopsies de villosités choriales ont fait l'objet d'une étude morphologique de janvier 1995 à février 2008. Les résultats de ces examens ont été analysés selon les indications de la choriocentèse, selon le caryotype, selon l'examen placentaire et/ou l'issue de la grossesse. En cas d'interruption spontanée ou médicale de grossesse, le compte-rendu de l'examen fœtopathologique, lorsqu'il a été pratiqué, a été également intégré à l'analyse. Les caractéristiques de notre échantillon montrent qu'il est représentatif des patientes ayant nécessité un diagnostic prénatal par trophocentèse pour l'âge maternel, le terme de la grossesse lors du prélèvement et les indications. Pour le dépistage des toxémies gravidiques, la sensibilité et la spécificité de la biopsie placentaire sont respectivement de 56,8 % et de 87,2 % pour une prévalence de 29,6 % dans notre échantillon. Cependant, si l'indication de l'examen est un retard de croissance intra-utérin, la sensibilité de cet examen pour le dépistage d'une toxémie atteint 76,9 %. Pour le dépistage des aberrations chromosomiques, ces valeurs sont de 14,3 % pour la sensibilité et de 93,2 % pour la spécificité avec

* Unité de Pathologie Fœtoplacentaire, Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex

Tirés à part : Docteur Dominique CARLES, même adresse
Article reçu le 2 avril 2008, accepté le 30 juin 2008

une prévalence de 7,4 % dans notre échantillon. Pour les autres pathologies et notamment pour les intervillites chroniques, les résultats paraissent peu significatifs en raison de la très faible prévalence de cette pathologie dans notre échantillon. Cette étude montre que l'analyse histopathologique des biopsies de villosités chorales est un examen utile pour le diagnostic de l'origine vasculaire utéro-placentaire des retards de croissance intra-utérins sans autre symptomatologie clinique, biologique ou échographique franche, en complément de l'analyse cytogénétique. Ces résultats associés à la simplicité de sa mise en œuvre et son faible coût permettent d'envisager la pratique systématique de l'analyse histopathologique des biopsies de villosités chorales dans cette indication. Sa place pour d'autres pathologies reste cependant encore à préciser sur des effectifs plus importants et, sans doute, de nouveaux critères diagnostiques encore à définir.

SUMMARY

Chorionic villous sampling (CVS) has been available for more than twenty years. Together with amniocentesis, it helps the cytogenetician to determine the fetal karyotype for prenatal diagnosis. The choice between these two methods depends on the team and the indication. CVS can now provide sufficient material for both histopathologic and cytogenetic analyses. We evaluated the accuracy of microscopic examination of CVS for detecting primary ovular, uteroplacental vascular (preeclampsia) and inflammatory disorders. Four hundred CVS were examined in the pathology laboratory of Pellegrin Hospital, Bordeaux, France, from January 1995 to February 2008. The results were analyzed according to the indication, the karyotype, the results of placental examination, pregnancy outcome and, when available (following spontaneous or medical termination), fetoplacental findings. The sample was representative of patients requiring CVS for prenatal diagnosis, with respect to maternal age, the stage of pregnancy, and the indications. When used to screen for preeclampsia (prevalence 29.6 % in the sample), the sensitivity and specificity of placental biopsy were respectively 56.8 % and 87.2 % (76.9 % in case of intra-uterine growth retardation). When used to screen for chromosomal aberrations (prevalence 7.4 %), the specificity was 14.3 % and the sensitivity 93.2 %. The prevalence of other disorders, and particularly chronic intervillitis, was too low for meaningful analysis. This study shows that histopathologic analysis of chorionic villous samples is useful for detecting the utero-placental vascular origin of intrauterine growth retardation in the absence of other clinical, biological or ultrasound signs, and that it is complementary to cytogenetic analysis. Being a simple and inexpensive examination, histopathologic analysis of CVS could be performed systematically in this indication. Its value and diagnostic signs in other settings need to be determined in larger series.

INTRODUCTION

En pathologie placentaire, le diagnostic anatomopathologique est un diagnostic rétrospectif car habituellement pratiqué après l'arrêt de la grossesse qu'il s'agisse d'une naissance ou d'un avortement. De très nombreux travaux ont porté et portent encore sur l'étude des placentas ou des produits de curetage pour fausse couche. Ces travaux donnent une connaissance assez précise de l'expression morphologique des pathologies de la grossesse sur le placenta.

La biopsie de villosités chorales est une technique aujourd'hui éprouvée qui permet d'obtenir rapidement un diagnostic prénatal, quel que soit le terme de la grossesse. Le volume de matériel prélevé peut autoriser une analyse histopathologique conjointement à l'analyse cytogénétique. Dans ces conditions, l'analyse histopathologique permet de porter un diagnostic qui, dans certaines circonstances, influera sur le pronostic et la prise en charge de la grossesse en cours sans induire de risque maternel ou fœtal supplémentaire car l'indication initiale reste toujours l'analyse cytogénétique. Cette opportunité n'est cependant qu'exceptionnellement utilisée. Les données concernant la morphologie des villosités chorales ainsi prélevées, la validité de cet examen dans les différentes indications de la trophocentèse et, en retour, les indications de cette analyse histopathologique n'ont été que très rarement et partiellement étudiées et elles sont de ce fait peu connues.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la validité de l'examen histopathologique des biopsies de villosités chorales dans le diagnostic des pathologies de la grossesse, qu'il s'agisse des pathologies ovulaires primitives, des pathologies vasculaires utéro-placentaires (toxémie gravidique) et dans certaines pathologies inflammatoires. Ce travail se base sur une série de quatre cents examens histopathologiques de biopsies de villosités chorales étudiées dans le service d'anatomie pathologique du CHU de Bordeaux de janvier 1995 à février 2008. A notre connaissance, l'apport de l'analyse anatomopathologique des biopsies de villosités chorales dans les retards de croissance intra-utérin du deuxième trimestre n'a jamais été étudié et il représente l'intérêt majeur de cette étude.

Matériel et méthodes

Les cas ont été extraits des bases de données des services d'anatomie pathologique et du service de génétique de l'hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux. Les biopsies de villosités chorales sont pratiquées depuis 1984 dans notre institution. Certaines de ces biopsies font l'objet d'une analyse histopathologique depuis 1995. Les biopsies de villosités chorales ont toujours été pratiquées sur indication de diagnostic prénatal : détermination du caryotype fœtal, d'une anomalie génétique ou d'une analyse enzymatique. Les indications ont été classées en :

- Âge maternel,
- Retard de croissance intra-utérin,
- HT 21 élevées,
- Clarté nucale,
- Antécédents d'anomalie chromosomique,
- Hygroma,
- Oligoamnios,
- Antécédents d'intervillite,
- Autres.

Les antécédents d'anomalie chromosomique comprennent les anomalies équilibrées chez l'un ou l'autre des parents, ainsi que l'existence d'une grossesse antérieure avec anomalie chromosomique. La classe *Autres* comprend les antécédents de maladie génétique dans la fratrie ou les ascendants.

Les biopsies ont été pratiquées par des opérateurs expérimentés dans deux centres différents : le CHU de Bordeaux (JH) et la Polyclinique Bordeaux-Nord Aquitaine (RM). Le taux de perte fœtale imputable au prélèvement a été de 1,64 %. La voie transabdominale a été utilisée, selon une technique préalablement décrite [1]. Une sélection des villosités sous stéréomicroscope a permis de limiter le risque d'une contamination cellulaire maternelle pour la détermination du caryotype. Le caryotype fœtal a été déterminé par analyse directe complété par une culture cellulaire (RS et AL). S'il y avait une indication d'examen anatomopathologique, le matériel excédentaire a été fixé au formol tamponné et transmis au service d'anatomie pathologique. Une post-fixation au formol éosiné a été parfois utilisée pour faciliter l'inclusion en paraffine. Ce temps d'inclusion a été suivi d'une coupe à 2,5 microns, résultat obtenu grâce à la nature du tissu étudié et à une utilisation maîtrisée d'un matériel performant (microtomes récents et couteaux jetables). La coloration a toujours été une hématoxyline-éosine-safran. Toutes ces préparations microscopiques ont été étudiées par deux des auteurs (FP et DC). Selon les constatations, une étude immunohistochimique utilisant les anticorps CD68¹ et CD31² a complété l'examen.

L'analyse histopathologique a porté sur :

- le nombre des villosités,
- la taille des villosités,
- les contours régulièrement arrondis ou anfractueux des villosités,
- l'aspect fibreux ou myxoïde du stroma villositaire,
- le nombre et la topographie centrale ou périphérique des vaisseaux villositaires,
- la présence de microkystes trophoblastiques intra-villositaires,
- la présence d'amas nucléaires périvillositaires et leur densité,
- la présence de calcifications, soit en mottes, soit finement granuleuses, soit linéaires sous-trophoblastiques,
- la présence de fibrine dans l'espace intervillositaire,
- la présence de cellules inflammatoires.

Les critères diagnostiques suivants ont été retenus pour une **pathologie ovulaire primitive** (figure 1) :

- des villosités de taille et de forme irrégulières avec des contours anfractueux,
- la présence de microkystes trophoblastiques d'invagination,
- la présence de microcalcifications,
- une morphologie atypique des vaisseaux villositaires.

Ces éléments ont été interprétés en fonction du terme de la grossesse.

1. Clone JC70A, Dako France SAS, BP 149, 78196 Trappes.

2. Clone PG-M1, Dako France SAS, BP 149, 78196 Trappes.

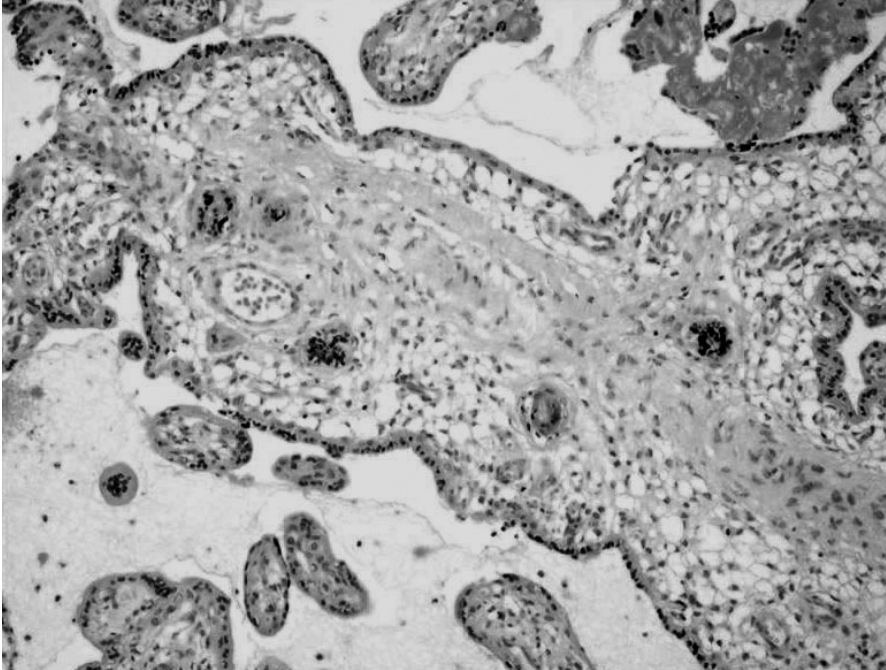


FIG 1. — Biopsie de villosités chorales. Pathologie ovulaire primitive (triploïdie). Aspect irrégulier de la taille et de la forme des villosités chorales avec présence de microkystes d'invagination. Coloration hématéine éosine safran.

Les critères diagnostiques suivants ont été retenus pour une **pathologie vasculaire utéro-placentaire** (figure 2) :

- des villosités de taille réduite,
- des adhérences entre des villosités,
- un excès d'amas nucléaires périvillositaires,
- des dépôts de fibrine dans l'espace intervilloux,
- des calcifications.

Les critères diagnostiques suivants ont été retenus pour **une intervillite chronique** (figure 3) :

- la présence d'éléments macrophagiques KP1 (CD68) positifs dans l'espace intervilloux,
- des dépôts de fibrine dans l'espace intervilloux,
- des érosions focales du trophoblaste périvillositaire.

Il convient de noter que la méthodologie de l'analyse histopathologique et les critères diagnostiques ont évolué dans le temps car nous avons constaté que les caractères morphologiques des prélèvements biopsiques diffèrent sensiblement des

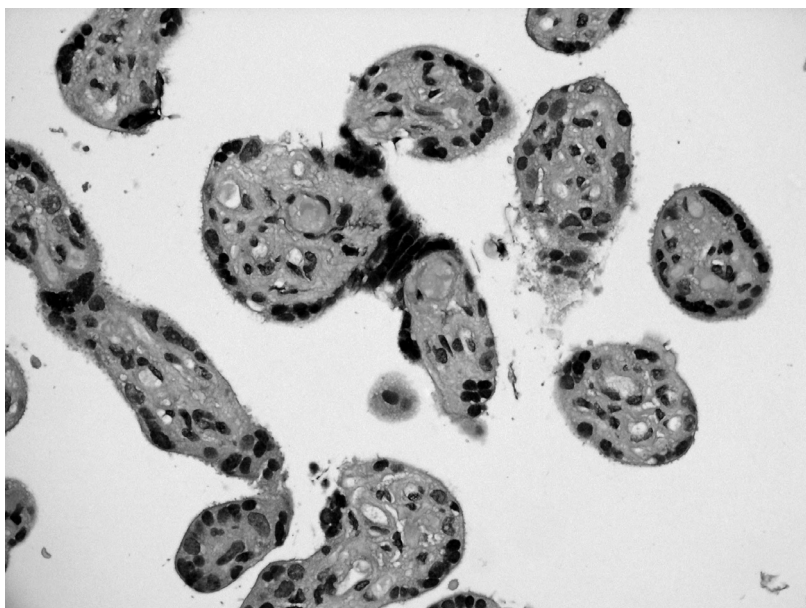


FIG. 2a. — Biopsie de villosités chorales. Pré-éclampsie. Villosités chorales de taille réduite avec excès d'amas nucléaires périvillositaires. Coloration hémateïne éosine safran.

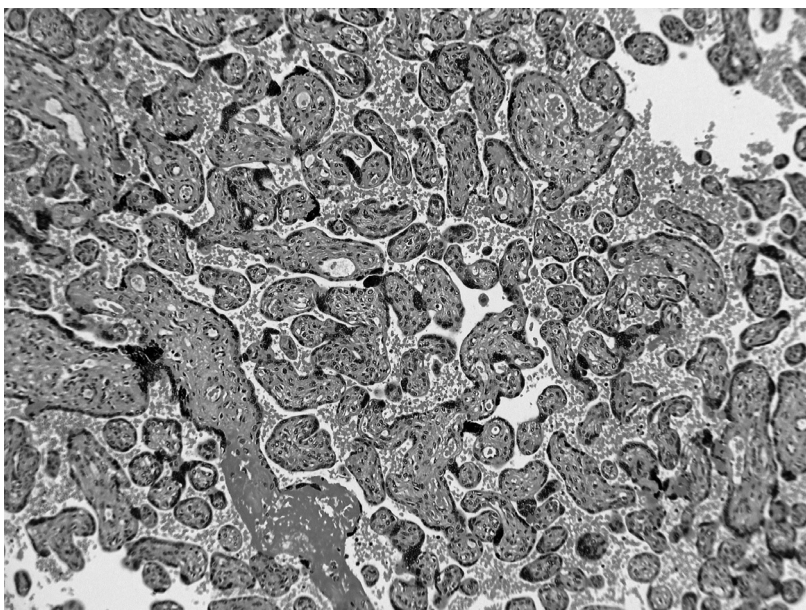


FIG. 2b. — Placenta correspondant. Remaniements lésionnels similaires avec un aspect collabé de la chambre intervillieuse. Coloration hémateïne éosine safran.

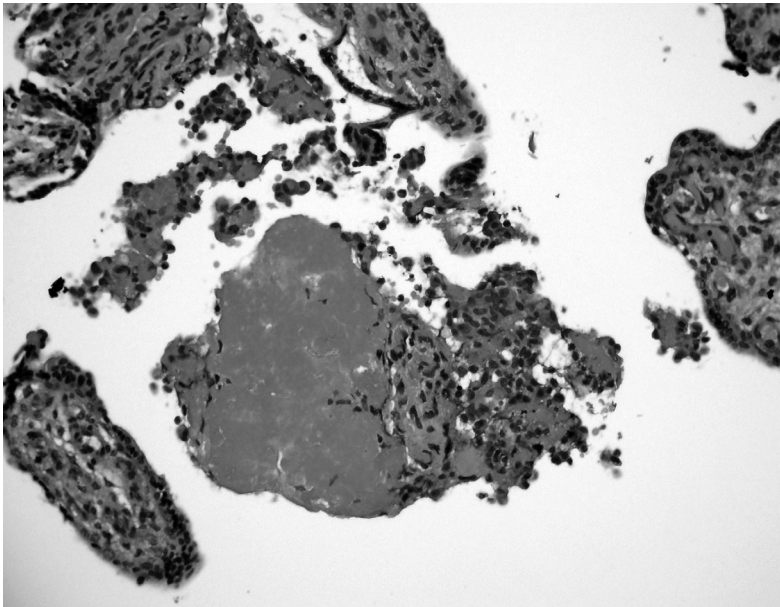


FIG. 3a. — Biopsie de villosités choriales. Intervillite chronique. Présence de cellules macrophagiques dans l'espace intervilloux. Coloration hématoéosine safran.

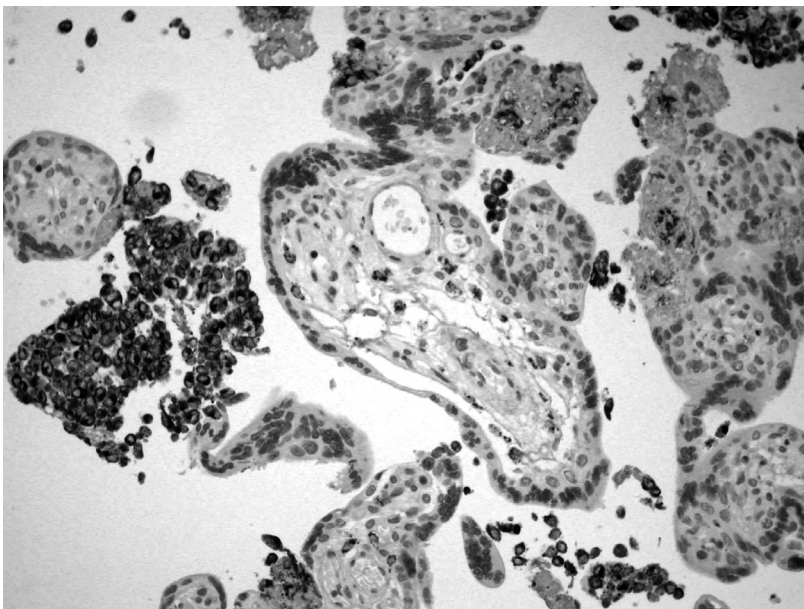


FIG. 3b. — Placenta correspondant. Infiltrat macrophagique dense dans l'espace intervilloux. Immunohistochimie CD68.

aspects morphologiques des placentas en post partum ou en post abortum nécessitant ainsi une période d'acquisition de la maîtrise de cette analyse.

Les informations relatives à l'issue de la grossesse ont été recueillies par un questionnaire systématiquement adressé au praticien avec le résultat du caryotype. Lorsqu'à l'issue de la grossesse, le placenta nous a été adressé, son examen a été pratiqué selon un protocole standardisé [2]. Toutes ces données ont été incluses et analysées dans une feuille de calcul d'un classeur Excel. Les dossiers pour lesquels le matériel biopsique était insuffisant pour une interprétation histopathologique ont été exclus de l'étude, ainsi que les dossiers pour lesquels l'issue de grossesse n'a pas été connue. Cette issue de grossesse a été considérée comme non connue lorsqu'on ne disposait pas de l'examen du placenta ni d'une information concernant les conditions de la naissance de l'enfant ou lorsque la grossesse était encore en cours. Il a été pratiqué une analyse statistique descriptive de notre population et une évaluation de la validité de cette analyse histopathologique des biopsies de villosités choriales par la corrélation entre ses résultats et — l'analyse histopathologique du placenta, — l'issue de la grossesse et — le caryotype.

Pour cette analyse, les résultats des biopsies de villosités choriales ont été répartis dans les classes suivantes:

- Aspect normal pour le terme,
- Aspect en faveur d'une pathologie toxémique,
- Aspect en faveur d'une pathologie ovulaire primitive,
- Aspect en faveur d'une intervillite chronique,
- Autre.

Dans la classe pathologie toxémique, nous avons placé toutes les pathologies n'appartenant pas aux autres catégories et ayant en commun une insuffisance de la circulation utéro-placentaire.

Parallèlement, après l'accouchement ou l'interruption spontanée ou médicale, chaque grossesse a été classée en :

- Grossesse d'évolution normale,
- Pathologie toxémique,
- Pathologie ovulaire primitive,
- Intervillite chronique,
- Autre.

Résultats

Quatre cents biopsies de villosités choriales ont fait l'objet d'un examen histopathologique dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital Pellegrin de janvier 1995 à février 2008. Les informations sur l'issue de la grossesse ont pu être obtenues pour 321 cas (80,25 %). Le placenta a fait l'objet d'un examen anatomopathologique pour 123 cas (30,75 %). Le caryotype est connu pour 397 cas (99,25 %).

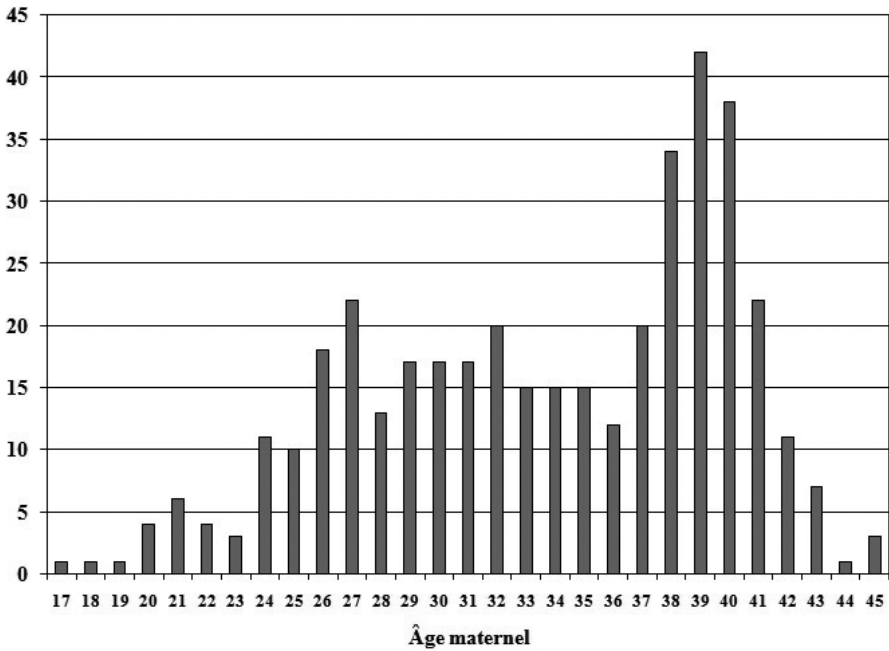


FIG. 4. — Distribution de l'âge maternel.

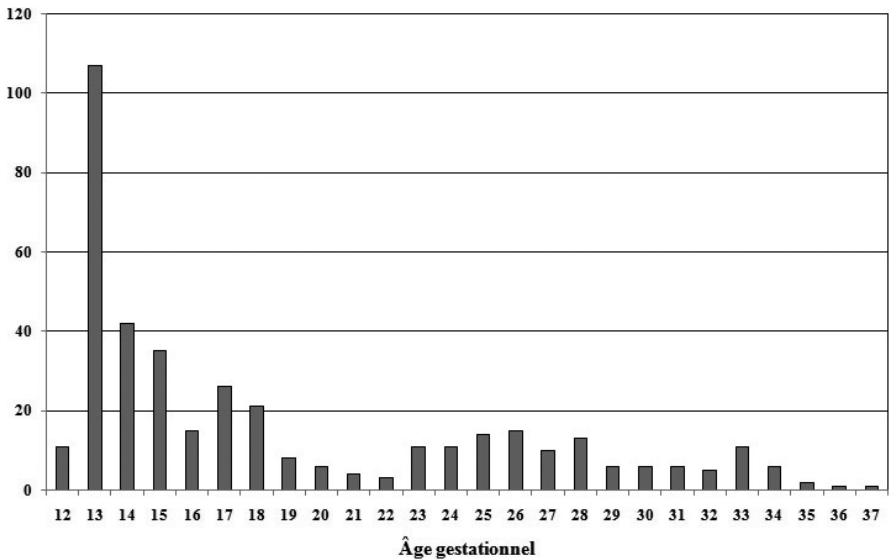


FIG. 5. — Distribution de l'âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée) au moment du prélèvement.

TABLEAU I. — Indication des biopsies de villosités choriales

<i>Indication</i>	<i>Nombre</i>	<i>Pourcentage</i>
Âge maternel	156	39,0 %
Retard de croissance intra-utérin	122	30,5 %
HT21 élevées	68	17,0 %
Clarté nucale	20	5,0 %
Antécédents d'anomalie chromosomique	17	4,3 %
Hygroma	5	1,3 %
Antécédents d'intervillite	1	0,3 %
Oligoamnios	2	0,5 %
Autres	9	2,3 %
Total	400	100,0 %

TABLEAU II. — Aberration chromosomique : corrélation biopsie placentaire et caryotype

<i>Biopsie</i>	<i>Aberration chromosomique</i>		Total
	Oui	Non	
Positive	4	24	28
Négative	24	328	352
Total	28	352	380

Prévalence	7,4 %
Sensibilité	14,3 %
Spécificité	93,2 %
VPP	14,3 %
VPN	93,2 %

TABLEAU III. — Toxémie gravidique : corrélation biopsie placentaire et examen placentaire

<i>Biopsie</i>	<i>Toxémie gravidique (placenta)</i>		Total
	Oui	Non	
Positive	30	9	39
Négative	33	51	84
Total	63	60	123

Prévalence	51,2 %
Sensibilité	47,6 %
Spécificité	85,0 %
VPP	76,9 %
VPN	60,7 %

Description de la population

L'âge maternel moyen était de 34 ans avec des valeurs extrêmes de 17 et de 45 ans (figure 4). Le terme moyen de la grossesse au moment du prélèvement (figure 5) était de 18,73 semaines d'aménorrhée avec des valeurs extrêmes de 12 semaines d'aménorrhée et de 37 semaines d'aménorrhée. Il existait deux pics, l'un très marqué, à 13-14 semaines d'aménorrhée, l'autre, plus étalé, autour de 26 semaines d'aménorrhée. Les trois principales indications de l'examen cytogénétique (tableau I) étaient, par ordre de fréquence, l'âge maternel (39 %) le retard de croissance intra-utérin (30,5 %) et un test de dépistage HT21³ élevé (17 %). La gestité est connue dans 395 cas. La gestité moyenne était de 2. 30 % des femmes étaient primigestes, 29 % étaient 2^e gestes.

Le résultat du caryotype a pu être obtenu dans 397 cas. Il était normal dans 369 cas (92,9 %) : 46, XX : 215 cas et 46, XY : 154 cas.

Corrélations

Pathologie ovulaire primitive : biopsie placentaire et caryotype

On entend par pathologie ovulaire primitive des aspects morphologiques évocateurs essentiellement d'une aberration chromosomique. On constate qu'il existe une corrélation médiocre entre le résultat de la biopsie placentaire et le caryotype (tableau II). La sensibilité et la valeur prédictive positive ne sont en effet que de 14,3 % avec cependant une spécificité et une valeur prédictive négative de 93,2 %.

Toxémie

La toxémie, ou pré-éclampsie est une pathologie spécifique de l'espèce humaine [3], qui complique 10 % des grossesses. Il existe, dans la pré-éclampsie, une anomalie de la placentation caractérisée par un défaut d'infiltration de la paroi des vaisseaux utéro-placentaires par les cellules trophoblastiques. Il en résulte une augmentation des résistances vasculaires, des phénomènes d'agrégation plaquettaire, une activation des facteurs procoagulants et une dysfonction des cellules endothéliales. Ces phénomènes concourent à une hypoxie placentaire, elle même responsable d'un retard de croissance intra-utérin. Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés, parmi lesquels on peut citer la primipaternité, l'hypertension artérielle, les thrombophilies [4]. Quelle que soit l'expression clinique, les aspects histologiques sont stéréotypés : villosités choriales de taille réduite, excès d'amas nucléaires périvillositaires, synéchies villositaires, abondants dépôts de fibrine, nécrose ischémique villositaire, foyers de villite chronique [5].

3. Le dépistage se fait en associant l'un des deux paramètres suivants : α -fœtoprotéine (AFP), Estriol (E3), au dosage de l'HCG ou de l'HCG libre. Les différents risques (AFP, E3, HCG) sont exprimés en Multiple de la Médiane (MdM, ou MoM en anglais). La valeur du seuil (risque cumulé) est de 1/250. Il a été établi par l'arrêt du 26 mai 1997. Ce seuil conduit à un taux de faux positif de 5 % chez les patientes de moins de 35 ans, et un taux de 6,5 % chez les patientes de moins de 38 ans.

TABLEAU IV. — Toxémie gravidique : corrélation biopsie placentaire et issue de grossesse

<i>Biopsie</i>	<i>Toxémie gravidique</i>		Total
	Oui	Non	
Positive	54	29	83
Négative	41	197	238
Total	95	226	321

Prévalence	29,6 %
Sensibilité	56,8 %
Spécificité	87,2 %
VPP	65,1 %
VPN	82,8 %

TABLEAU V. — Toxémie gravidique : corrélation biopsie placentaire sur indication de retard de croissance intra-utérin et issue de grossesse

<i>Biopsie</i>	<i>Toxémie gravidique (placenta)</i>		Total
	Oui	Non	
Positive	50	19	69
Négative	15	14	29
Total	65	33	98

Prévalence	66,3 %
Sensibilité	76,9 %
Spécificité	42,4 %
VPP	72,5 %
VPN	48,3 %

Biopsie placentaire et examen du placenta

Lorsque la biopsie placentaire et le placenta après l'accouchement ont fait l'objet d'un examen anatomopathologique (tableau III), on retrouve une sensibilité moyenne (47,6 %), mais une bonne valeur prédictive positive (76,9 %), une spécificité de 85 % et une valeur prédictive négative de 60,7 %.

Biopsie placentaire et issue de grossesse

La prévalence de la toxémie gravidique dans la population étudiée est élevée (29,6 %) en raison du nombre important de biopsies de villosités choriales pratiquées pour un retard de croissance intra-utérin. Cependant, dans cette indication et alors que les signes cliniques et échographiques sont encore peu ou pas déterminants pour porter un diagnostic de toxémie gravidique, l'analyse histopathologique joue un rôle majeur dans le diagnostic et, consécutivement, la prise en charge du retard de croissance. On note en effet (tableau IV) de bonnes caractéristiques avec une

sensibilité de 56,8 %, une spécificité supérieure à 87,2 %, une valeur prédictive positive de 65,1 % et une valeur prédictive négative de 82,8 %. Si dans notre population, on ne sélectionne que les dossiers pour lesquels l'indication de la biopsie était un retard de croissance intra-utérin (122 cas), et pour lesquels les données sont complètes (98 cas), la sensibilité est de 76,9 %, avec toutefois une prévalence élevée, de 66,3 %.

Intervillite : biopsie placentaire et examen du placenta

L'intervillite chronique est une lésion caractérisée par un infiltrat dense et diffus de l'espace intervillieux par des éléments mononucléés de la lignée monocytes-macrophages. Cette lésion s'accompagne constamment d'une évolution péjorative du développement fœtal : fausse couche précoce, mort fœtale in utero dans un contexte de retard de croissance intra-utérin majeur. La récurrence est de règle lors des grossesses ultérieures. La physiopathologie de l'intervillite chronique reste mal connue, cependant, l'hypothèse d'une altération des mécanismes de la tolérance immunitaire de l'allogreffe fœtale par l'organisme maternel est la plus fréquemment évoquée [6-8].

Trois cas d'intervillite chronique reconnus sur les biopsies placentaires ont été validés par l'examen anatomopathologique du placenta après l'accouchement. Il y a eu un cas de faux diagnostic positif, mais pas de faux diagnostic négatif.

DISCUSSION

Les études morphologiques des villosités chorales en cours de grossesse sont peu nombreuses dans la littérature [9, 10]. Ces travaux n'ont porté que sur des biopsies précoces (premier trimestre) et l'analyse n'a porté que sur la recherche d'une corrélation entre la morphologie des villosités chorales et une anomalie du caryotype. Les autres études sur la morphologie des villosités chorales et le caractère prédictif de cette morphologie sur une aberration chromosomique ont été pratiquées sur des produits de curetage après fausse couche spontanée ou provoquée [11-13]. Cependant, un nombre important de travaux portant sur des placentas après accouchement ont corrélé les caractères morphologiques macroscopiques et microscopiques du placenta avec les différentes pathologies observées au cours de la grossesse et notamment les pathologies toxémiques [14-16].

En accord avec les données de la littérature [10], notre étude montre que la morphologie des villosités chorales sur biopsie est peu corrélée avec un caryotype pathologique. Seules les triploïdies sont accompagnées d'altérations villositaires évocatrices quelque soit le mode de prélèvement. Les villosités sont en effet irrégulières en taille et en forme, il existe des microkystes d'invagination et des microcalcifications. Toutefois, il convient de noter que l'intérêt d'un diagnostic d'aberration chromosomique sur une biopsie de villosités chorale est limité, dès lors qu'un caryotype est systématiquement pratiqué par des techniques conventionnelles.

Il n'en est pas de même pour les pathologies toxémiques pour lesquelles notre étude démontre qu'il existe, sur les biopsies de villosités choriales, des altérations morphologiques évocatrices, alors même que n'est présente aucune autre symptomatologie clinique et échographique que le retard de croissance intra-utérin. Un caryotype normal et une étude anatomopathologique des villosités qui conclut à une anomalie de type vasculaire utéro-placentaire permettent une prise en charge adaptée de cette grossesse pathologique. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, l'étude histopathologique des biopsies de villosités choriales n'a d'intérêt que lorsqu'un prélèvement est pratiqué au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse pour un retard de croissance intra-utérin isolé.

Les intervillites chroniques se manifestent par une perte fœtale précoce ou un retard de croissance intra-utérin majeur. Elles présentent des caractères morphologiques spécifiques, tant sur les biopsies qu'à l'examen microscopique du placenta [6-8,15,17]. La faible prévalence de cette pathologie dans notre population (0,75 %) n'autorise pas d'étude statistique satisfaisante.

CONCLUSION

En accord avec les études antérieures, notre étude montre que l'analyse histopathologique des biopsies de villosités choriales présente un intérêt limité pour le diagnostic des anomalies du caryotype. Cependant, dans d'autres indications et notamment en cas de retard de croissance intra-utérin isolé, c'est un examen qui permet d'orienter le diagnostic vers une origine vasculaire utéro-placentaire même en l'absence de toute autre symptomatologie clinique, biologique ou échographique franche, en complément de l'analyse cytogénétique. L'amélioration des performances diagnostiques de cette analyse est dépendante de l'expérience acquise et, sans doute, de la détermination de nouveaux critères histopathologiques. Mais ces résultats associés à la simplicité de sa mise en œuvre et son faible coût permettent d'envisager la pratique systématique de l'analyse histopathologique des biopsies de villosités choriales dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BRUN JL., MANGIONE R., GANGBO F., GUYON F., TAINE L., ROUX D. et al.- Feasability, accuracy and safety of chorionic villous samplinig: a report of 10741 cases. *Prenat. Diagn.*, 2003, 23, 295-301.
- [2] LANGSTON C., KAPLAN C., MACPHERSON T. MANCI E., PEEVY K., CLARK B. et al. — Practice Guideline for examination of the placenta. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1997, 121, 449-476.
- [3] ROSENBERG KR., TREVATHAN WR.- An anthropological perspective on the evolutionary context of preeclampsia in humans. *J. Reprod. Immunol.*, 2007,doi : 10.1016/j.jri.2007.03.011.
- [4] SIBAI B., DEKKER G., KUPFERMINC M.- Pre-eclampsia. *www.thelancet.com*. 2005, 365, 785-799.

- [5] REDLINE RW.- Placental pathology: A systematic approach with clinical correlations. *Placenta*. (2007), doi: 10.1016/j.placenta.2007.09.003.
- [6] DOSS BJ., GREENE MF., HILL J., HEFFNER LJ., BIEBER FR., GENEST DR.- Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions. *Hum Path.*, 1995, 26, 1245-1251.
- [7] REDLINE RW., ZARAGOZA M., HASSOLD T.- Prevalence of developmental and inflammatory lesions in non molar first-trimester abortions. *Hum. Path.*, 1999, 30, 93-100.
- [8] BOYD TK., REDLINE RW.- Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum. Path.*, 2000, 31, 1389-1396.
- [9] RÜSCHOFF J., KÖHLER A., CHUDOBA I., STEUBER ED.- Investigations of chorionic villi after chorionic villous sampling(CVS). Correlation of morphological with clinical and laboratory data. *Hum. Genet.*, 1989, 81, 329-334.
- [10] VIS C., EVERHARDT E., TE VELDE J. EXALTO N.-Microscopic investigation of villi from chorionic villous sampling. *Hum. Reprod.*, 1998, 13, 2954-2957.
- [11] JAUNIAUX E., HUSTIN J.-Chromosomally abnormal early ongoing pregnancies: Correlation of ultrasound and placental histological findings. *Hum. Path.*, 1998, 29, 1195-1199.
- [12] ROBERTS L., SEBIRE NJ., FOWLER D., NICOLAIDES KH.- Histomorphological features of chorionic villi at 10-14 weeks of gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancy. *Placenta*, 2000, 21, 678-683.
- [13] GENEST DR., ROBERTS D., BOYD T., BIEBER FR. — Fetoplacental histology as a predictor of karyotype: a controlled study of spontaneous first trimester abortions. *Hum. Path.*, 1995, 26, 201-209.
- [14] SALAFIA CM., PEZZULO JC., LÓPEZ-ZENO JA., SIMMES S., MINIOR VK., VINTZILEOS AM. — Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 173, 1097-1105.
- [15] REDLINE RW. — Placental inflammation. *Semin Neonatol*. 2004, 9, 265-74.
- [16] STOLL C., ALEMBIK Y., DOTT B., ROTH MP. — Study of placenta of children born with congenital malformations. *Ann. Genet.*, 2003, 46, 1-5.
- [17] ROTA C., CARLES D. SCHAEFFER V., GUYON F., SAURA., HOROVITZ J. — Pronostic prénatal des grossesses compliquées d'intervillites chroniques placentaires. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2006, 35, 711-719.

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

Les techniques que vous avez utilisées se sont modifiées au fil des années. L'immunohistochimie par exemple s'est développée. Entrevoyez-vous de nouvelles améliorations de la qualité diagnostique avec l'utilisation de nouveaux marqueurs ?

Les techniques mises en œuvres ont en effet évolué, de même que nous avons dû faire initialement un apprentissage de la lecture et de l'interprétation de ces prélèvements. Dans le domaine des développements, nous travaillons actuellement sur l'expression des marqueurs de l'angiogenèse et sur leur caractère prédictif d'une ischémie placentaire devant un taux maternel de β HCG élevé au cours du premier trimestre.

M. Christian NEZELOF

Vous nous offrez un matériel peu connu et vous apparaissez comme un pionnier dans cette matière... Pouvez-vous faire un commentaire sur la mosaïque placentaire ?

Un point important est que ces mosaïques limitées au placenta doivent être de type II ou III, (retrouvées en culture). Les mosaïques limitées au placenta de type I c'est-à-dire qui ne sont observées que sur l'analyse chromosomique en direct du cytotrophoblaste, n'ont aucune valeur dans le travail en cours, contrairement à ce qui est dit dans certaines publications. Ces mosaïques limitées au placenta peuvent être homogènes ou en mosaïque ; les mosaïques limitées au placenta de type III homogènes sont les plus risquées pour le fœtus. En effet : elles ne sont retrouvées que si on les cherche ; une amniocentèse ne peut jamais les détecter ; — elles devraient être recherchées dans certaines conditions soit dans les cas où la fraction HCG du dépistage de la trisomie est supérieure à quatre ou cinq fois la MOM soit devant la découverte d'un retard de croissance intra-utérin inexplicable ; — parfois il s'agit d'une découverte au cours d'un diagnostic prénatal fait pour une autre raison ; — ces mosaïques limitées au placenta peuvent modifier la prise en charge de la grossesse : certains chromosomes comme le 16 et le 22 sont responsables d'un retard de croissance intra-utérin (dans tous les cas) ou d'une mort fœtale in utero (surtout le chromosome 22). D'autres chromosomes peuvent être impliqués, mais là aussi seules les mosaïques limitées au placenta de type II ou III sont à considérer. Dans les mosaïques limitées au placenta de type II ou III il est donc impératif de suivre plus régulièrement le déroulement de la grossesse ; — certaines mosaïques limitées au placenta peuvent être le témoin d'une réparation d'un embryon qui était trisomique au départ, par perte d'un chromosome supplémentaire au cours des premières divisions mitotiques après la conception. Si les deux chromosomes restants pour la paire (qui était trisomique au départ) appartiennent à un même parent on évoquera une isodisomie ou une hétérodisomie, dont la conséquence est de générer des pathologies géniques quand le chromosome est soumis à empreinte parentale : les isodisomies (les deux chromosomes de la même paire sont issus du même chromosome d'un même parent) peuvent être responsables d'une maladie récessive autosomique. Ces anomalies ne sont pas très fréquentes mais il faut les chercher pour les trouver.

COMMUNICATION

Le traitement initial du cancer du rein. Hier, aujourd'hui, demain

MOTS-CLÉS : TUMEURS DU REIN. NÉPHRECTOMIE. TUMEURS/CHIRURGIE. ABLATION PAR CATHETER

Primary treatment of renal cell carcinoma. Yesterday, today, tomorrow

KEY-WORDS (Index medicus) : KIDNEY NEOPLASMS. NEPHRECTOMY. NEOPLASMS/SURGERY. CATHETER ABLATION

Bertrand DUFOUR *

RÉSUMÉ

Le cancer du rein représente 3 % de la totalité des cancers ; il est encore trop souvent diagnostiqué tardivement et la nécessaire néphrectomie élargie a un pronostic d'ensemble médiocre de 70 % à cinq ans. Grâce aux progrès extraordinaires de l'imagerie, 60 % au moins des tumeurs sont actuellement découvertes « fortuitement » par une échographie ; souvent de taille modérée, de diamètre inférieur à 4 cm, permettant alors d'envisager un traitement conservateur du rein même si l'autre rein est normal. Sept cent-quarante néphrectomies radicales exécutées à Necker entre 1985 et 2000 sont analysées ; les résultats sont similaires à ceux de la littérature : médiocres, avec 85 % de survie à cinq ans lorsque le cancer est confiné au rein, de grade 1 et 2 ; 17 % en cas d'atteinte ganglionnaire. Des 722 interventions conservatrices réalisées entre 1987 et 2008, seule est ici retenue une série de 386 tumorectomies pratiquées entre 1987 et 2005 dont le recul, certes encore limité, a néanmoins valeur d'indication. Nos résultats plaident en faveur de la chirurgie conservatrice des tumeurs découvertes précocement, dont le diamètre est inférieur à 4 cm. Une faible morbidité et un taux de survie sans récurrence sont des données comparables à celles de la néphrectomie élargie (2 % de récurrences contro-latérales). Dans le même souci de conservation néphronique maximum, sont aujourd'hui proposées des techniques non chirurgicales de destruction des lésions tumorales telles que la cryoablation et la radiofréquence. Notre expérience de la seule radiofréquence est rapportée. Elle porte sur 167 tumeurs chez 123 patients. Bien que satisfaisantes à court terme, ces techniques ont encore peu utilisées et trop nouvelles pour juger leur efficacité à long terme. Si cette recherche d'un diagnostic précoce

* Ancien Chef du service d'Urologie à l'hôpital Necker Chirurgien de l'Hôpital Américain.

* Membre de l'Académie de chirurgie

Tirés à part : Professeur Bertrand DUFOUR, 80, rue de Chézy — 92200 Neuilly

Article reçu le 15 mai 2005, accepté le 24 novembre 2009

grâce aux techniques modernes d'imagerie et le choix d'une attitude chirurgicale plus conservatrice s'inscrivent bien dans la stratégie actuelle de l'approche oncologique multidisciplinaires des tumeurs cancéreuses, il n'en demeure pas moins qu'il reste une vaste place pour la néphrectomie totale élargie, conventionnelle à ventre ouvert ou de plus en plus souvent réalisée par chirurgie coelioscopique vidéo assistée.

SUMMARY

Renal cancer accounts for 3 % of all cancers ; even in 2007 the diagnosis is often too late requiring a radical nephrectomy with an overall mediocre prognosis of 70 % at 5 years. Nowadays, thanks to considerable improvement in imaging technique, 60 % at least of tumors are early discovered on ultrasound examination ; often of moderate size and less than 4 cms in diameter, which enables a more conservative approach to treatment. 740 radical nephrectomy were carried out in NECKER Hospital between 1985 and 2000 ; the results were similar to those in the literature ; mediocre, with 85 % survival at 5 years when the tumour was confined to the kidney (grades 1 and 2) ; 17 % in the presence of lymph node involvement. Of the 722 conservative procedures carried out between 1987 and 2008, only 386 patients operated between 1987 and 2005 are being considered here. Although follow up is limited, the results are encouraging. In Keeping with the literature, our results confirm the value of conservative surgery for early tumors with diameter of less than 4 cm. Low morbidity and disease free survival were similar to the data for radical nephrectomy. With the aim of maximum renal conservation, newer mini invasive procedures such as cryo-ablation and radiofrequency destruction of tumors have been proposed. Our experience with radiofrequency destruction is described below for 167 tumors in 123 patients. Although the short-term outcome is satisfactory, it is difficult to judge the longer-term efficacy of these relatively rarely used newer techniques. While efforts are made to achieve early diagnosis thanks to modern imaging techniques and while conservative surgery appears to be the current strategy in the multidisciplinary management of tumours, there is still a large place for radical nephrectomy by open surgery or more often via video-assisted laparoscopic surgical techniques.

Chez l'adulte, le cancer du rein représente 3 % de tous les cancers. Son incidence, en augmentation dans l'ensemble des pays occidentaux depuis les années 1970, a progressé en France, en vingt ans de 7,8 % à 12,2 % pour 100 000 habitants.

Bien que le traitement du cancer du rein puisse faire appel à des traitements adjuvants dont l'efficacité progresse, l'exérèse de la tumeur demeure l'un des éléments incontournables de son traitement. Cependant, le développement de l'échographie dès les années 1980 a conduit à la découverte croissante de tumeurs asymptomatiques et petites (10 % en 1970 ; 70 % en 2005) remettant en question le dogme de la néphrectomie totale lorsque l'autre rein est sain.

L'objet de ce travail porte exclusivement sur l'acte d'exérèse de la tumeur du rein. Ce thème avait été l'objet d'un rapport [1] au Congrès de l'Association Française d'Urologie en 1997. L'étude rétrospective de 740 patients opérés [9] entre 1985 et 2000, dans le service d'Urologie de l'Hôpital NECKER (1 414 ont été opérés entre 1985 et 2008) nous donne l'occasion d'en actualiser les conclusions. Mais aussi

l'observation plus récente de 386 patients traités dans les dix dernières années par tumorectomie nous conduit à nous interroger sur la place actuelle de la chirurgie conservatrice dans le cancer du rein...dix ans après ce rapport.

740 patients opérés de cancer du rein entre 1985 et 2000.

Circonstances de découverte

L'âge moyen était de 59,5 ans, 68 % chez l'homme.

La symptomatologie classique, bien connue, était souvent révélatrice (44,8 % des cas) (hématurie 22,8 % ; douleurs 29,1 % ; tumeur lombo-abdominale 4,3 %, fièvre, altération de l'état général 7,3 %, augmentation de la VS... métastases)

Les autres tumeurs ont été découvertes fortuitement (55,2 % des cas) à l'occasion d'une échographie abdominale quelle que soit la raison de sa demande (44,8 % des cas), 5,6 % des cas par scanner, 2 % par UIV et 4,1 % dans le cadre d'une maladie de Von Hippel-Lindau. Le diamètre moyen de ces tumeurs était de 6,2 cm (2 à 23). La tumeur était unilatérale dans 93 %, bilatérale vingt-cinq fois (2,6 %) et trente fois il s'agissait d'une maladie de Von Hippel-Lindau, (37 %), cinq fois c'était une tumeur sur rein unique.

Diagnostic

Malheureusement, bon nombre de cancers du rein ont été découverts tardivement, déjà volumineux avec un pronostic d'emblée médiocre sinon mauvais.

L'échographie et le scanner se sont peu à peu substitués à l'UIV et à l'artériographie ; après l'échographie qui est pratiquement toujours le premier temps du diagnostic [2-5], le scanner donne tous les renseignements utiles et nécessaires sur les caractéristiques de la tumeur (volume, extension locale et régionale ; état ganglionnaire ; perméabilité de la veine) [7]. Il permet par reconstruction des images, de connaître la vascularisation exacte, de voir et de s'assurer du caractère normal de l'autre rein, ou d'y découvrir une deuxième tumeur qu'il faudrait alors enlever avant de faire la néphrectomie. La cavographie en cas de suspicion d'envahissement cave a été remplacée aussi par le scanner et l'IRM.

Le temps chirurgical du traitement a été conforme aux règles de l'époque. Une néphrectomie totale dite élargie enlevant toute la loge rénale mais pas toujours la surrénale [16], un curage ganglionnaire non systématique, surtout dans un but pronostique [14, 15]. Cette intervention, simple quand la tumeur est petite, peut être dangereuse et difficile en cas d'extension aux organes de voisinage ou à la veine cave.

Nous sommes restés fidèles à la voie d'abord antérieure sous-costale [4] (577 fois), utilisée à Necker depuis plus de trente ans. Elle permet dans presque tous les cas d'exécuter l'intervention quel que soit le volume de la tumeur et elle peut s'agrandir

TABLEAU I.

TABLEAU de SURVIE	A 5 ans	A 10 ans
En fonction de l'atteinte capsulaire	84 %	51 %
Sans atteinte	40 %	33 %
En fonction du grade	89,08 %	71,9 %
Grade I (c'est-à-dire 35 %)	77,5 %	68,6 %
Grade II (43 %)	52,75 %	43,65 %
Grade III (17 %)	27,25 %	20,4 %
Grade IV (3 %)		
En fonction du stade	86 %	72,9 %
Stade I	77,9 %	60,60 %
Stade II	42,32 %	35 %
Stade III		
En fonction de l'atteinte ganglionnaire *	82 %	70 %
Sans atteinte 89 %	17 %	7 %
Avec atteinte		
En fonction des métastases	84 %	51 %
Sans métastases	25 %	22 %
Avec atteinte		

* le risque d'envahissement ganglionnaire est évalué à 20 % pour l'ensemble des tumeurs ; il est de 2 à 9 % pour une tumeur localisée

(31 fois) facilement en bi-sous costale. Nous la préférons à la classique lombotomie (187 fois) ainsi qu'à la thoraco phréno laparotomie (9 fois) que certains préconisent notamment en cas de très grosse tumeur du pôle supérieur voire systématiquement [11]. Dans notre expérience de plus de mille cas, nous n'avons jamais eu besoin d'agrandir vers le thorax. Seul l'abord de la veine cave rétro hépatique et sus diaphragmatique exige un recours au chirurgien cardiaque.

Résultats

Les résultats d'ensemble de cette série de 740 cas traités par néphrectomie élargie ne diffèrent pas de ceux de séries comparables. [11-13] Si le « suivi » moyen a été de trente mois (15 à 90), un certain nombre de patients a été perdu de vue, en général après douze à treize mois. Cette analyse de la survie ne porte donc que sur 716 cas. La survie est de 72 % à 5 ans et 58 % à dix ans. Le taux moyen de 70 % de survie à cinq ans n'est pas satisfaisant.

Le tableau 1 confirme les données bien admises : le pronostic varie essentiellement selon le type histologique, le stade, le grade et l'envahissement local capsulaire [10-12], le taux de survie à cinq ans passant de 84 à 40 % en ce cas.

Ces cancers étaient pour la grande majorité des cancers à cellules claires 73 %, 11 % de forme tubulo-papillaires, 21 cancers chromophobes (2,6 %), 11 indifférenciés et seulement dix cas de cancer de Bellini, les plus graves. La survie à cinq ans est de 77 % pour les cancers à cellules claires, la même (76 %) pour les cancers tubulo-papillaires, carcinomes chromophobes... mais de 20 % seulement pour les carcinomes de Bellini. Les cancers à cellules claires et tubulopapillaires étaient presque toujours de bas grade. Les Bellini et indifférenciés en majorité de haut grade.

De même seulement 8,6 % des cellules claires et 3,26 % des tubulo-papillaires comportaient des métastases contre 20 % pour Bellini et 40 % des indifférenciés. Et il y a une grande disparité de survie avec deux groupes : celui des cancers à cellules claires et tubulo-papillaires dont l'évolution est lente jusqu'à la huitième année, avec les cancers à cellules chromophobes dont la mortalité est forte la première année. À côté, les cancers de Bellini et les cancers indifférenciés dont la mortalité est rapide et importante.

Si la survie à cinq ans est de 95 % pour une tumeur de découverte fortuite, elle n'est que de 61 % pour les tumeurs symptomatiques. Il est donc indispensable de découvrir précocement ces tumeurs (le diamètre moyen variait de 2 à 23 cm !). Il y a un rapport évident entre le volume de la tumeur et la survie.

La chirurgie conservatrice du rein n'est pas nouvelle. Décrite pour la première fois par Czerny en 1890, il faut attendre les années cinquante pour voir cette chirurgie et ses résultats s'améliorer. Vermooten donne une description précise de la technique et remet à l'honneur la chirurgie conservatrice pour les reins uniques. En 1951, André Dufour dans son rapport au Congrès d'Urologie rapporte les vingt cinq premiers cas [3], l'une des premières séries colligées : elle confirme les bons résultats de la technique ; un seul patient décédé quatre ans plus tard. Depuis, de nombreuses équipes ont régulièrement utilisé cette technique en cas de rein unique mais c'est à la fin des années quatre vingts que se développe la chirurgie conservatrice avec un rein contro-latéral sain et qu'est rapportée la première série de cent patients en 1989 [6-19].

La chirurgie conservatrice “ de nécessité ” afin d'éviter l'anéphrie et la dialyse, nous a donné de bons résultats.

Il est indiscutable que l'on peut avoir une vie absolument normale avec $\frac{3}{4}$ de rein alors qu'en dialyse la vie est difficilement supportable, avec des complications médicales et psychiques. Les chances d'être transplanté sont faibles et, si oui, l'éclosion de métastases est favorisée par les traitement immuno-suppresseurs. Il est donc indispensable d'essayer (ou du moins d'évaluer les chances) de la chirurgie conservatrice en cas de tumeur sur un rein unique ou tumeur bilatérale. Sur vingt cas relevés entre 87 et 97 nous trouvons douze tumeurs bilatérales, six fois l'autre rein avait été enlevé pour cancer et deux fois c'était un rein unique congénital. La survie à deux ans était de 78 % (contre 97,6 % pour la chirurgie de principe) ; et de 66 % à cinq ans (contre 87,7 %) avec de bons résultats sur la conservation de la fonction rénale

Pour 46 cas de Steinbach [31] : 66 % vivants 4,6 ans plus tard, 14 % décès par métastases, 20 % de décès d'autre cause. Mais les tumeurs sont presque toujours plus volumineuses.

Une série importante de chirurgie conservatrice de nécessité : (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière [17] confirme cette efficacité : 37 tumorectomies entre 1975 et 2002 chez 33 patients dont 18 avaient eu une néphrectomie controlatérale pour cancer ; suivi moyen de cent dix mois (109,8) c'est à dire neuf ans, trois décès en post opératoire précoce, aucune dialyse définitive.

Dix-sept cas (51,5 %) ont vu une progression de leur maladie. Quatorze sont morts de la maladie cancéreuse avec un délai moyen de 48,4 mois.

Survie globale à 5 ans : 69 %

à 10 ans : 55,8 %

Survie sans récidive à 5 ans : 56,2 %

à 10 ans : 27 %

à 20 ans : 11,3 %

Les taux de survie sont satisfaisants par rapport aux patients en dialyse pour la même tranche d'âge.

Enfin les résultats de cette chirurgie sur la fonction rénale sont très satisfaisants si on les compare aux taux de survie des patients en hémo dialyse qui sont : à cinq ans de 33 % et à dix ans de 7,2 %. Pour Fergany [25] sur 400 opérés, 95 % de préservation rénale, 89 % de survie à cinq ans et 82 % à dix ans.

Ces bons résultats et l'acquisition de la technique opératoire ont été un argument supplémentaire dans le choix délibéré d'une tumorectomie plutôt que d'une néphrectomie quand l'autre rein est sain.

Faut-il donc enlever systématiquement tout le rein puisque la chirurgie conservatrice est possible et que, dans 2 à 4 % des cas, on observe une récidive contro-latérale d'une tumeur à priori unilatérale ?

Les 386 cas de chirurgie conservatrice de principe

Bien qu'ayant personnellement pratiqué cette chirurgie conservatrice dès avant 1980 [18-20], et en ayant recensé 772 cas entre 87 et fin 2008, nous n'avons retenu que 386 opérés entre 87 et 2005 afin d'avoir un recul suffisant pour en juger les résultats avec deux objectifs principaux, à savoir :

- si la tumorectomie expose à des complications alors même que l'autre rein est sain et qu'une néphrectomie totale a pratiquement toujours des suites simples.
- si, à long terme, les résultats et le taux de survie sont comparables.

Circonstances de découverte

L'âge moyen était de 58,3 ans, trois hommes pour une femme, dans 77 % des cas, la découverte de la tumeur était fortuite presque toujours par échographie, quelle que

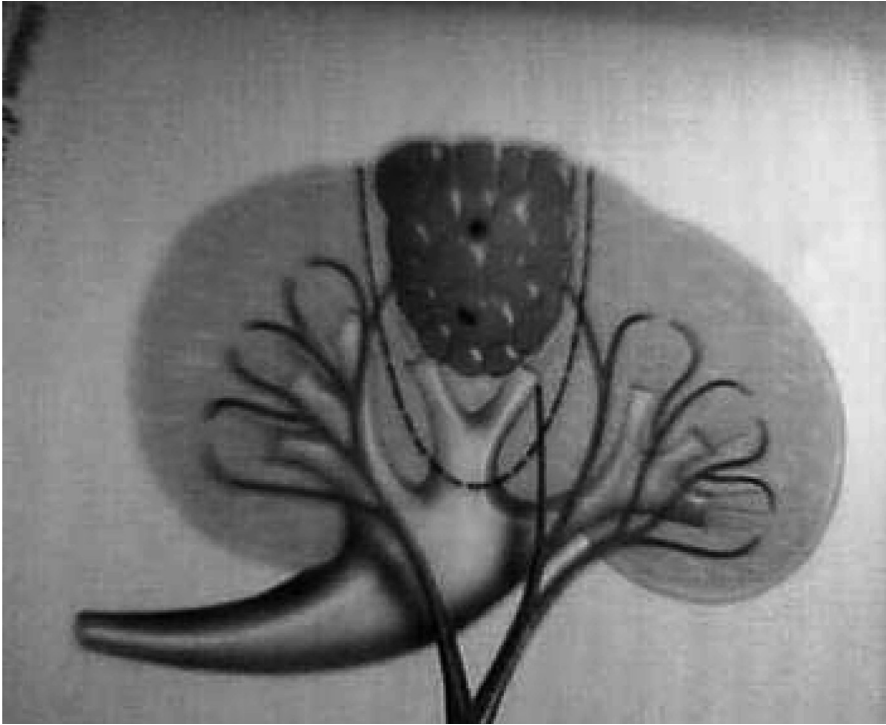


FIG. 1. — EMBED Image Microsoft Photo Editor 3.0

soit la raison de sa demande ; dans les autres cas c'étaient des symptômes urologiques classiques (hématurie surtout).

Le bilan pré-opératoire est de plus en plus précis, grâce à l'imagerie moderne [7], (scanner et IRM) siège, volume, nombre, situation exacte par rapport au hile et aux calices, extension veineuse, ganglionnaire ?

Le temps chirurgical du traitement a été une *tumorectomie* (340 fois) (fig. 1) plus souvent qu'une *néphrectomie partielle* (46 fois) : par lombotomie (77 %), et rarement par sous costale (23 %).

Des modalités techniques précises doivent être scrupuleusement observées [20, 25, 26]

- le clampage vasculaire est toujours nécessaire, il est soit parenchymateux, manuel souvent, entre le pouce et l'index de l'aide ou par un grand clamp latéral soit, pédiculaire total, avec parfois réfrigération de contact par glace pilée permettant un clampage de plus d'une heure.
- l'exérèse est une vraie tumorectomie plutôt qu'une énucléation qui risque de laisser de la tumeur [27, 28].

- les lumières vasculaires et de la voie excrétrice sont fermées par du fil résorbable fin, les berges parenchymateuses adossées l'une à l'autre par du fil résorbable épais appuyés ou non sur des bourdonnets de surgicel, avant déclampage.
- la chirurgie ex-situ est rarement nécessaire, le rein enlevé perfusé au liquide de Collins, opéré sur table et reposé en fosse iliaque plutôt qu'*in situ* (5 cas). Aucune des tumorectomies n'a été faite par coelioscopie. [17, 21, 36]

Taille tumorale moyenne : 3,6 cm.

Histologie

257 carcinomes à cellules claires ; 108 cancers tubulo papillaires ; 20 chronophobes
un seul cas de cancer de Bellini
et huit cas multifocaux
C'étaient 367 pT1, 12 pT2, 7pT3

Si la durée moyenne d'hospitalisation est de 6,5 jours (3 à 29 !) **la morbidité** est plus élevée qu'en cas de néphrectomie totale : 7,9 % de **complications chirurgicales**

- pertes de sang moyennes = 175 ml
- 31 complications dont 17 fistules urinaires tariées par la montée d'une sonde urétérale,
- 3 reprises pour hémorragie (dont 1 néphrectomie d'hémostase),
- 5 embolisations pour fistule artério veineuse et hématurie.
- 6 abcès de paroi

380 malades ont été revus avec un suivi moyen de 78 mois (12 à 270 mois) ; six ont été perdus de vue (sans récurrence après un suivi de 64 mois à 159 mois) ; six ont présenté une récurrence locale conduisant à une néphrectomie élargie, entre 47 et 128 mois après l'intervention initiale (quatre sont en vie sans métastases, deux morts de la maladie métastatique).

Les taux de survie sans récurrence à cinq et dix ans sont de 96 et 93 % [25-29].

Cette chirurgie conservatrice bénéficie de l'expérience de l'opérateur. Entre les 133 cas opérés de 1987 à 1997 et les 253 entre 2000 et 2005, on passe de 28,5 % à 14 % de complications, les fistules diminuant de 13,3 % à 5,1 % et les hémorragies de 7,9 à 3 % et ce taux de complications diminue encore entre 2005 et 2008 [25, 28, 29].

Les bons résultats immédiats et en termes de survie sans récurrence suggèrent ainsi que chaque fois qu'elle est techniquement possible, une exérèse purement tumorale soit systématiquement proposée [35] bien que l'intervention soit moins simple qu'une néphrectomie totale [24].

Les arguments en faveur de la néphrectomie totale plutôt que conservatrice étaient la **multifocalité** tumorale possible dans le rein dont on n'enlève qu'une tumeur ; en 1994,

LICHT trouve 13 % de multifocalité sur des pièces de néphrectomie totale. Cependant, la même année, Steinbach [33], avec soixante mois de recul sur 56 cas retrouve la même survie que la tumeur soit unique ou multiple.

En fait :

- il est très difficile en pré opératoire de reconnaître des nodules satellites dont la taille est à la limite de résolution de l'examen tomodensitométrique.
- la mise en évidence per opératoire est très aléatoire, (même avec l'échographie)
- il est difficile de préjuger de la nature et de l'évolution de ces nodules.

Ainsi la multifocalité est fréquente : 6 % sur l'ensemble des pièces de néphrectomie totale élargie pour tous les types histologiques quelle que soit la taille de la tumeur.

- Quant au risque de **récidive locale**, il est très faible, presque absent dans l'ensemble de la littérature. Aucune chez nous avec cinq ans de recul, (2,7 % sur 72 cas pour Steinbach [32], Lerner 1996 moins de 4,6 % sur 108 cas) [30].

Et il faut comparer aux 3 % après néphrectomie élargie totale.

Un argument supplémentaire pour la chirurgie conservatrice est le pourcentage d'oncocytomes, bénins, découverte d'anapath, même si le diagnostic pré opératoire s'est affiné ainsi que les résultats d'une biopsie pré-opératoire. 84 % en 1991 [22] seulement étaient des cancers sur 52 tumeurs et Dechet en 1998 [23] trouve 20 % de lésions bénignes.

Par ailleurs le risque de voir **apparaître une tumeur sur l'autre rein est évalué entre 2 et 3,8 %**. (2,2 % pour Steinbach) [32]. Sur 1108 cas Zincke [34] va jusqu'à 6 % avec un suivi de huit ans.

Enfin le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale est plus grand si le rein est unique. Tous arguments en faveur de la chirurgie conservatrice[37].

— **167 tumeurs chez 123 patients ont été traitées par une technique mini invasive non chirurgicale, la radiofréquence.**

Les résultats encourageants de la tumorectomie proposée de première intention pour des tumeurs de moins de 4 cm, notamment le faible taux de récidive locale, devaient tout naturellement conduire à rechercher d'autres moyens d'« enlever » ou de détruire les tumeurs de petit volume [38-41]. Deux procédés, la cryoablation et la radio-fréquence sont en cours de développement. Nous n'avons l'expérience que de la radio-fréquence.

La radio-fréquence c'est l'ablathermie tissulaire par des ondes de moyenne fréquence (350 à 500 kHz). Coagulation et nécrose tissulaire suivent cette élévation thermique qui varie de 50 à 100 %, le rayonnement électromagnétique est délivré au centre de la tumeur par une ou plusieurs électrodes placées par voie percutanée ou laparoscopique. Quelle que soit la voie il faut protéger les structures tissulaires voisines (voie excrétrice — tube digestif). Une collaboration étroite est donc nécessaire entre urologues et radiologues.

Le repérage tumoral est fait par échographie, scanner ou IRM (et reconstruction en trois dimensions) en fonction de la fonction rénale. La biopsie est systématique sauf évidence de tumeur secondaire après néphrectomie pour cancer ou cancer familial (Von Hippel Lindau).

L'évaluation de l'échauffement de la tumeur est très limitée sauf si une IRM est possible durant l'intervention (c'est très rare en raison des difficultés techniques). Le reliquat tumoral est apprécié durant l'intervention par échographie avec injection de contraste ou scanner avec contraste si le niveau de la créatinine le permet.

Au décours, la surveillance comprend un scanner ou une IRM avec injection pour juger l'efficacité de la technique et vérifier l'absence de rehaussement, témoin de la nécrose de la tumeur. Notre expérience porte sur 167 tumeurs chez 123 patients (181 interventions car une deuxième séance de radio-fréquence a été parfois nécessaire). Age moyen 45 ans, diamètre tumoral moyen : 22 mm \pm 10 mm. 52 tumeurs chez 19 patients atteints de Von hippellindau.

Sur 167 tumeurs : 85 % de succès immédiats. Sur les 25 tumeurs incomplètement disparues (c'est-à-dire avec un rehaussement résiduel), 23 ont été traitées une deuxième fois dont 17 avec un succès complet. Au total notre expérience porte sur 181 actes de radio-fréquence (tous exécutés par le Professeur Correas dans le service du Professeur Helenon de Necker).

La morbidité est faible mais non négligeable. Une perforation duodénale guérie par aspiration gastrique, un urinome guéri par une sonde JJ, c'était une fistule, deux autres fistules sans urinome ont guéri spontanément, une sténose urétérale, une hématurie importante n'ayant cependant pas nécessité de transfusion. Dans 40 % des cas, *une hypoesthésie de la paroi abdominale antérieure* a été notée régressant en deux à six mois [46].

La surveillance (comportant échographie et IRM à 2,6 et 12 mois puis tous les ans) contrôle le site tumoral, le trajet de ponction, vérifiant ainsi l'absence de récurrence ou d'autres localisations tumorales. À ce jour, 158 des 167 tumeurs ainsi traitées (soit 95 %) ont disparu. Le « suivi » qui est de 6 à 60 mois avec une moyenne de 38 mois permet déjà une évaluation positive de la méthode, corroborée d'ailleurs par les publications étrangères.

Les résultats sont d'autant meilleurs que la tumeur est petite. Il faut donc non seulement les rechercher systématiquement (écho) mais ne pas attendre qu'elles grossissent pour les traiter.

100 % de succès pour les tumeurs de 2 cm ; 85 % à 3 cm ; 75 à 80 % si la tumeur atteint 4 cm nécessitant une deuxième séance dans 20 à 25 % des cas.

DISCUSSION

Cette revue appelle quelques commentaires.

La cryoablation dont nous n'avons pas encore l'expérience vise à détruire par le froid (au minimum -120°), congélation par l'argon en général. Mais il est plus difficile de refroidir que de chauffer. Par ailleurs le diamètre des électrodes est beaucoup plus important nécessitant une laparoscopie sous anesthésie générale, intervention plus lourde. Un avantage c'est « l'ice ball » créée par la réfrigération, permettant de mieux voir le diamètre traité. Les critères d'efficacité sont la disparition de la tumeur laissant place à une cicatrice en IRM. Une quinzaine d'études ont été publiées avec 95 % de taux moyens de succès chez des patients sélectionnés porteurs de tumeurs inférieures à 3 cm.[46-49]

La radiofréquence. Une vingtaine d'études ont été rapportées mais les résultats ne sont pas comparables [42-45]. Les complications y semblent plus rares qu'après la chirurgie, entre 0 et 11 % (saignement 5 %, lésion de la voie excrétrice 1 %). Il faut insister sur des complications douloureuses sensitivo motrices de la paroi abdominale qui peuvent durer plusieurs semaines.

Les séries les plus récentes montrent une très bonne efficacité. Les limites de la technique sont le volume et la localisation de la tumeur, plus la tumeur est centrale moins l'ablation est facile comme pour l'exérèse chirurgicale.

A l'heure actuelle, il semble que ces techniques mini invasives non chirurgicales soient particulièrement indiquées pour :

- les patients âgés présentant des contre-indications à l'anesthésie générale ou chez lesquels il faut conserver la fonction rénale car, porteurs de multiples facteurs de co-morbidité, ils sont exposés au risque d'insuffisance rénale.
- les tumeurs solides de moins de 4 cm, assez périphériques (avec 92 % au moins de succès)
- les tumeurs récidivantes (maladie de Von Hippel Lindau par exemple) pour retarder le plus possible la mise en dialyse.
- le rein unique dont la tumeur est difficile à enlever chirurgicalement.

La contre-indication principale est la présence d'un large contact de la tumeur avec la voie excrétrice ou le tube digestif encore que certains artifices permettent d'y faire face (pour la voie excrétrice, réfrigération par du sérum glacé apporté par une sonde endocavitaire pour le tube digestif, éloignement et séparation du rein par de l'air ou par du sérum glucosé hypertonique).

• **Concernant les techniques chirurgicales : place de la chirurgie coelioscopique**

R.V. Clayman en 1991, [8] fut le premier à réussir et publier une néphrectomie pour cancer par laparoscopie. Il ne s'agit pas d'un autre mode de traitement mais bien d'une **modalité technique du même acte chirurgical d'exérèse tumorale**.

Longtemps considérées comme contraindiquées dans la chirurgie du cancer, il est aujourd'hui admis que les techniques de chirurgie coelioscopique vidéo assistées

peuvent être aujourd'hui utilisées dans la chirurgie du cancer du rein, néphrectomies ou tumorectomies avec la même sécurité oncologique que la chirurgie traditionnelle [17].

- Les limites à son utilisation sont fonction du volume de la tumeur, de l'extension au-delà de la loge et aux organes voisins et surtout l'extension veineuse.

Elles sont également fonction de l'expérience du chirurgien. Il semble que si moins de 30 % des tumeurs du rein étaient opérées par coelioscopie il y a quatre ou cinq ans, l'usage de cette technique est de plus en plus courant ; 80 % selon les écoles [21-36]

- **La récurrence locale.** Qu'elle soit une récurrence vraie ou l'évolution d'une tumorectomie incomplète, la réintervention nécessite soit une néphrectomie polaire si elle est à un pôle soit plutôt une néphrectomie totale élargie
- **La récurrence contro-latérale** Elle doit être considérée comme une métastase ou un deuxième cancer et enlevée par tumorectomie.
- **Le cancer bilatéral.** Bien entendu, le pronostic est mauvais. On ne peut savoir si une néphrectomie bilatérale suivie de dialyse donnerait plus de chances de survie à long terme. Il vaut mieux tenter de faire, si possible, une tumorectomie de chaque côté.
- **Les tumeurs multiples** surtout fréquentes dans la maladie de VHL peuvent être enlevées dans le même temps (15 cas). C'est la meilleure indication de la radiofréquence
- **Les métastases** Elles peuvent survenir n'importe quand, voire vingt ans ou plus après le traitement initial. La surveillance doit donc être prolongée indéfiniment. Certaines métastases (uniques surtout) peuvent être enlevées chirurgicalement selon leur siège.

Sinon, actuellement, en situation métastatique des *molécules aux propriétés anti-angiogéniques* (en agissant sur les récepteurs tyrosine-kinase) et en première ligne le Sunitinib (Sutent*) donnent des avantages en termes de survie sans progression et de survie globale. D'autres molécules, Sorafenib (Nexavar*) et Everolimus (Afinitor*) ont démontré aussi leur efficacité mais la place de chaque molécule et leur association reste à définir.

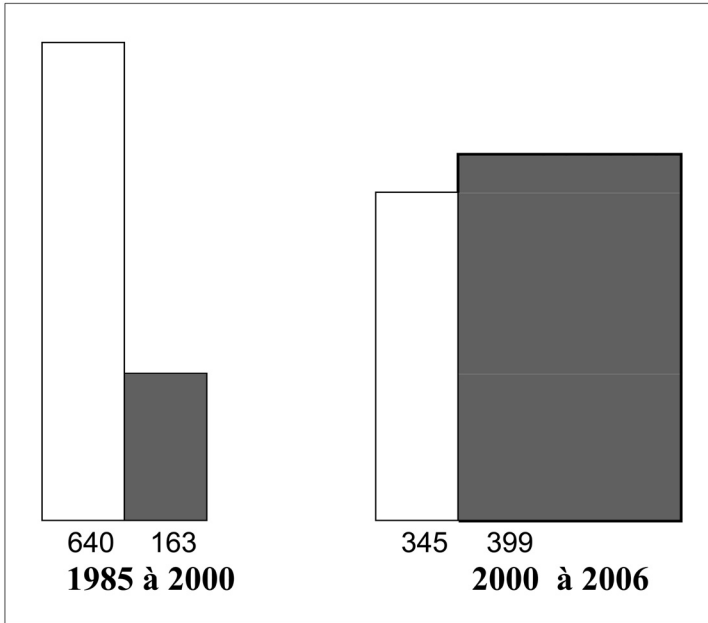
CONCLUSION

La fréquence du cancer du rein de l'adulte est très élevée : 1 219 malades opérés dans le service d'urologie de l'Hôpital Necker dans les dix dernières années dont 515 tumorectomies. La proportion des tumorectomies augmente beaucoup.

de 1985 à 2000 : 640 néphrectomies totales élargies pour 163 tumorectomies,

de 2000 à 2006 : 345 néphrectomies élargies pour 399 tumorectomies, Tableau 2.

TABLEAU 2



Pourtant en 2006, les grandes séries de montrent toujours la prééminence de la chirurgie élargie (90,4 %) sur la chirurgie conservatrice (9,6 %). Miller [31] rapporte 13 246 néphrectomies totales sur 14 647 tumeurs de diamètre égal ou inférieur à 7 cm !

Certes le diagnostic est souvent tardif avec une extension loco-régionale ou un envahissement veineux qui imposent la néphrectomie totale élargie.

Mais aussi au choix délibéré de la néphrectomie totale, d'exécution facile et aux suites simples, s'ajoute la méconnaissance des possibilités techniques de la chirurgie conservatrice et de ses résultats.

Ainsi, en cas de grosse tumeur, **la néphrectomie totale** s'impose, conventionnelle, à ciel ouvert ou coelioscopique selon les préférences, l'expérience et les moyens techniques disponibles. Mais si l'extension loco-régionale est importante ou en cas d'envahissement de la veine cave, il est plus prudent d'opérer à ciel ouvert.

Les résultats à cinq ans sont médiocres, dépendant du stade mais surtout du grade et de l'existence d'adénopathies. Si le risque d'envahissement ganglionnaire, évalué à 20 % pour l'ensemble des tumeurs, et détectable en pré-opératoire par scanner, est de très mauvais pronostic, le curage ganglionnaire n'est pas absolument nécessaire même s'il est utile sur le plan pronostic. Les métastases surrenaliennes sont rares et détectables (fiabilité de 90 %) par l'imagerie actuelle. Il ne faut enlever la surrenale que si elle est tumorale d'autant que la métastase surrenale n'apparaît ultérieurement que dans 5 % des cas, du côté de la néphrectomie ... ou de l'autre.

La chirurgie conservatrice de nécessité doit être envisagée chaque fois qu'il s'agit d'une tumeur sur rein unique ou bilatérale, même en présence de métastases ; pour éviter la dialyse.

Les procédés conservateurs, chirurgicaux ou « mini-invasifs » (radiofréquence) s'adressent aux tumeurs de petit volume (< 4 cm) notamment à celles situées à distance du hile ; la tumorectomie peut aussi s'adresser à des tumeurs plus volumineuses (7 cm). On peut aussi avec l'expérience — éviter une néphrectomie en enlevant plusieurs tumeurs dans le même rein.

La radiofréquence est une technique d'autant plus intéressante que les tumeurs sont inférieures à 3 cm, multiples ou d'accès difficile pour la tumorectomie chirurgicale. Il est donc très important de les diagnostiquer précocement et les traiter lorsqu'elles sont encore petites.

L'amélioration actuelle des résultats paraît reposer essentiellement sur l'imagerie qui permet des diagnostics plus précoces. Elle autorise désormais d'intégrer dans la discussion le *souci de la conservation néphronique*. Choisir l'exérèse tumorale conservant au maximum le parenchyme dès lors que la chirurgie conservatrice est techniquement possible, s'inscrit bien dans la **stratégie actuelle de l'approche oncologique multidisciplinaire des tumeurs cancéreuses**.

Néanmoins, en dépit de l'amélioration certaine du pronostic aujourd'hui constatée, les résultats d'ensemble ne sont pas satisfaisants. Pour le cancer du rein comme pour les autres cancers, les espoirs reposent sur les recherches en cours visant à comprendre et maîtriser le processus du cancer et l'amélioration des récents traitements adjuvants. Pour longtemps encore, il est probable que l'exérèse de la tumeur demeurera un temps incontournable du traitement et la chirurgie le moyen le plus fréquemment indiqué. Un jour peut être, par les progrès de l'histo chimie, de la génétique, de la biologie moléculaire, du calcul par ordinateur pourra-t-on préciser la nature et le devenir probable de telle ou telle tumeur diagnostiquée précocement ; et savoir s'il faut et comment l'enlever ou la détruire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] COULANGE C., RAMBAUD J.J. — Cancer de l'adulte. 1997 Rapport au Congrès de L'Association Française d'Urologie.
- [2] ROBBIN M.L., LOCKHART M.E., BARR R.G. — Renal imaging with ultrasound contrast : current status. *Radiol. Clin. North Am.*, 2003, 41, 963-978.
- [3] DUFOUR A. — La néphrectomie partielle 1951. Rapport au 48^e Congrès de l'Association Française d'Urologie.
- [4] DUFOUR B., LEPAGE TH., CHOQUENET CH. — La voie d'abord antérieure transpéritonéale sous-costale des tumeurs du rein. *Chirurgie*, 1980, 106, 441-448.
- [5] HELENON O., CORREAS J.M., BALLEYGUIER C. *et al.* — Ultrasound of renal tumors. *Eur. Radiol.*, 2001, 11, 1990-1901.
- [6] NOVICK A.C., STREEM S. *and al* — Conservative surgery for renal cell carcinoma : a single center experience with 100 patients. *J. Urol.*, 1989, 141, 835.

- [7] SHETH S., SCATATRIGE J.C., HORTON K.M. *et al.* — Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma : role of mutidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics*, 2001, 21, 237-254.
- [8] CLAYMAN R.V., KAVOUSSI L.R., SOPER N.J. *et al.* — Laparoscopic nephrectomy : initial case report. *J. Urol.* 1991, 146, 278-282.
- [9] POISSON J.F., CHRÉTIEN Y., THIOUNN N., FONTAINE E., DUFOUR B., MEJEAN A. *et coll.* — Tumeurs du rein : étude monocentrique descriptive de 810 cas. Épidémiologie et évolution sur 15 ans. 2004. 98^e Congrès de l'Association Française d'Urologie.
- [10] PATARD J.J. *et coll.* — Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma : a multicenter experience. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 2763-2771.
- [11] ROBSON C.J., CHURCHILL B.M., ANDERSON W. — The results of radical nephrectomy for renal cell carinom. *J. Urol.*, 1991, 146, 278-282.
- [12] PATARD J.J. *et coll.* — Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. *Progrès en Urologie*, 2007, 17, 912-916.
- [13] DHIRENS S. DAVE, JOHN, S. LAM. JOHNT. LEPPER and ARIE S. BELLDEGRUN. — Department of Urology, David Geffen School of Medecine at University of California — LOS ANGELES. C.A. U.S.A. : Open surgical management of renal cell carcinoma in the era of minimally invasive kidney surgery ; *B.D.J.*, 2005, 96, 1268-1274.
- [14] BLOM J.H., VAN POPPEL H., MARECHAL J.M. *et al.* — Radical nephrectomy with and without lymph mode dissection : preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur. Urol.*, 1999, 36, 570.
- [15] PANTUCK A.J., ZISMAN A., DOREY F. *et al.* — Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer*, 2003, 97, 2995-3002.
- [16] TSUI K.H., SHVARTS O., BARBARIC Z., FIGLIN R., DE KERNION J.B., BELLDEGRUN A. — Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy ? UCLA experience with 511 radical néphrectomies. *J. Urol.* 2000, 163, 2076-2083.
- [17] VALLANCIEN G., CATHELINÉAU X., BARRET E., ROZET F. — Laparoscopy surgery in urologic oncology. *Bull. Acad. Nat. Med.*, oct 2007, 191, n° 7, 1367-1373.

CHIRURGIE CONSERVATRICE

- [18] ROUPRET M., MEJEAN A., THIOUNN N., DUFOUR B., CHRETIEN Y., CHAUVEAU D., *et coll.* Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von hippel-lindau's disease : a single center experience. *J. Urol.*, 2003, 170, 1752-1755.
- [19] NOVICK A.C., DERWEESG I. — Open partial nephrectomy for renal tumours : current status. *B.J.U. Int.*, 2005, 95, 35-40.
- [20] CHRETIEN Y., MEJEAN A., CAZALAA J.B., DUFOUR B. — Techniques de chirurgie conservatrice dans le traitement des tumeurs du rein. *Prog. Urol.*, 2000, 10, 131-141.
- [21] KYLE, WELD, RAMAKRISMA, VENKATESCH and LANDMAN J. — Evolution of surgical technique and patient outcome for laparoscopic partial nephrectomie. *Urology*, 2006, 67, 502-505.
- [22] PROVET J., TESSLER A., BROWN J., GOLIMBU M. *et coll.* — Partial nephrectomy for renal cell carcinoma : indications, results and complications. *J. Urol.*, 1991, 145, 472-476.
- [23] DECHET X.B., BOSTWICK D.G., BLUTE M.L., BRYANT S.C., ZINCKE H. — Renal oncocytoma : multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1999, 162, 40-42.
- [24] BARBALIAS G.A., LIATSIKO E.N., TSINTAVIS A., NIKIFORIDIS G. — Adenocarcinoma of the kidney : nephron- sparing surgical approach vs . radical nephrectomy. *J. Surg. Oncol.*, 1999, 72 (3), 156-161.

- [25] FERGANY A.F., SAAD I.R., WOO L., NOVICK A.C. — Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney : experience with 400 cases. *J. Urol.*, 2006 ; 175, 1630-3.
- [26] PATARD J.J., SHVARTS O., LAM J.S., et al. — Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J. Urol.*, 2004, 171, 2181-5.
- [27] CARINI M., MINERVINI A., LAPINI A., MASIERI L., SERNI S. — Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension : progression and long-term survival. *J. Urol.*, 2006, 175, 2022-26.
- [28] LOBEL B., PATARD J.J. — La chirurgie conservatrice dans le traitement du cancer du rein — nouveaux concepts —. *Mem. Acad. Chirurgie*, 2007.
- [29] HAFEZ K.S., FERGANY A.F., et NOVICK A.C. — Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma : impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J. Urol.* 1999, 162, 1930-1999.
- [30] LERNER S.E., HAWKINS C.A., BLUTE M.L. et al. — Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J. Urol.*, 1996, 167, 884.
- [31] MILLER D.C., HOLLINGSWORTH J.M., HAFEZ K.S., DAIGNAULT S., HOLLENBECK BK. — Partial nephrectomy for small renal masses : an emerging quality of care concern ? *J. Urol.*, 2006, 153, 853-857.
- [32] STEINBACH F., STOCKLE M., MULLER S.C., THUROFF J.W., MELCHIOR S.W., STEIN R. et al. — Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients : 21 years of experience. *J. Urol.*, 1992, 148, 24.
- [33] STEINBACH F., STOCKLE M., GRIESINGER A., STORKEL S., STEIN R. and al. — Multifocal renal cell tumors : a retrospective analysis of 56 patients treated with radical nephrectomy. *J. Urol.*, 1994, 152, 1393-1396.
- [34] SINCKE H. EDITORIAL. — Partial nephrectomy for renal cell cancer is here to stay more data on the issue. *J. Urol.*, 1998, 159, 1161-1162.
- [35] LAM J.S., SHVARTS O., ALEMOZAFFAR M. et al. — Nephron-sparing surgery as the new gold standard for T1 (<=cm) renal cell carcinoma. Results of a contemporary UCLA series. *J. Urol.* 2004, 171, 469, A1774.
- [36] GILL IS., DESAI M.M., KAOUK J.H., MERANEY A.M., MURPHY D.P. SUNG G.T. — Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor : duplicating open surgical techniques. *J. Urol.*, 2002, 167, 469-76.
- [37] MCKIERNAN J., SIMMONS R., KATZ J., RUSSO P. — Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*, 2002, 59, 816-20.

RADIOFRÉQUENCE

- [38] SARAH E. MCA., LESANI A., and MARTIN I. RESNICK. — Radiofrequency ablation of renal tumors : past, present, and future. *J. Urol.*, 2005, 66, 15-23.
- [39] MAHNKEN A.H., GUNTHER R.W., TACKE J. : Radiofrequency ablation of renal tumors. *Eur. Radiol.*, 2004 Aug. 14, 8, 1449-55.
- [40] FARRELL M.A. et al. : Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. *Am. J. Roentgenol.*, 2003, 180, 1509-13.
- [41] SU L.M., JARRETT T.W., CHAN D.Y., KAVOUSSI L.R., SOLOMON S.B. — Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal masses in high surgical risk patients : preliminary results. *Urology*, 2003, 61, 26-33.
- [42] GERVAIS DA., MCGOVERN F.J., ARRELANO RS et al. — Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *Am. J. Roentgenol.*, 2005, 185, 64-71.

- [43] HWANG JJ ; WALTHER MM ; PAUTLER SE *et al.* — Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *J. Urol.*, 2004, 17, 1814-8.
- [44] ZAGORIA R.J., HAWKINS AD., CLARK PE *et al.* — Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 2004, 183, 201-7.
- [45] VAKARAKIS IM., ALLAF ME., INAGAKIT *et al.* — Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. *J. Urol.*, 2005, 174, 456-60.
- [46] BOSS A., CLASEN S., KUCZYK M. *et al.* — Thermal danrage of the genitofemoral nerve due to radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a potentially avoidable complication. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 2005,185, 1627-31.

CRYOABLATION

- [47] GILL I.S., REMER E.M., HASSAN W.A. — Renal cryoablation : outcome at 3 years. *J. Urol.* 2005, 173, 1903-1907.
- [48] ATWELL TD., FARRELL MA., CALLSTROM MR. *and al.* — Percutaneous cryoablation of 40 solid renal tumors with US guidance and Ctmonitoring : initial experience. *Radiology*, 2007,243, 276-83.
- [49] DAVOL PE., FULMER BR., RUKSTALIS DB. — Long-term results of cryoablation fo renal cancer and complex renal masses. *Urology*, 2006, 68, 2-6.
- [50] WELD KJ., FIGENSHAU RS., VENKATESH R. *and al.* — Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three year follow-up. *Urology*, 2007, 69, 448-51.

DISCUSSION

M. Raymond ARDAILLOU

Avez-vous l'expérience de l'utilisation des anticorps anti-VEGF dans le traitement des cancers du rein à cellules claires ?

Les cancérologues avec lesquels nous travaillons utilisent effectivement, en situation métastatique surtout, des molécules aux propriétés anti angiogéniques et en première ligne le Sunitib(Sutent*) avec des avantages en termes de survie sans progression et de survie globale. D'autres molécules ont démontré aussi leur efficacité Nexavar* et Bevacizlimab.

M. Roger NORDMANN

Vous préconisez une échographie systématique de dépistage après cinquante ans. Pensez-vous qu'une telle recommandation est réalisable en pratique pour l'ensemble de la population ? Quel serait son coût économique ?

Son coût serait trop élevé ; à l'échelon individuel cependant ce serait utile et réalisable à chaque fois que le médecin généraliste demande une écho « abdominale ». Il demanderait d'étudier les reins en même temps.

M. François DUBOIS

La plupart des opérés en chirurgie conservatrice étaient asymptomatiques et opérés sur la découverte fortuite d'une image, n'y a-t-il pas de risques d'opérer des tumeurs bénignes (par exemple angiomyolipomes) qui n'auraient pas évolué ?

Echo et scanner avec injection et ponction biopsie suffisent généralement à connaître la nature de la tumeur bénigne (oncocytome), c'est une raison supplémentaire pour conserver le rein.

M. Yves LOGEAIS

J'ai eu l'occasion en tant que chirurgien vasculaire, d'opérer des cancers du rein largement propagés dans la veine cave inférieure et parfois l'oreillette droite. Ces opérations ont été effectuées sous circulation extra-corporelle. Avez-vous rencontré des observations semblables ?

Deux fois nous avons dû, à Laennec autrefois puis à Pompidou, opérer avec l'équipe de chirurgie cardiaque en CEC.

COMMUNICATION

Acquisitions des performances dans un cas d'ectrodactylie

MOTS-CLÉS : ANOMALIES MORPHOLOGIQUES CONGÉNITALES DE LA MAIN. PERSONNES HANDICAPÉES

A case of ectrodactyly : a private pilot with a single finger on each hand

KEY-WORDS (Index medicus) : HANDS DEFORMITIES, CONGENITAL. DISABLED PERSONS

Alain MILHAUD *, Charles PIUSSAN †, Adalbert KAPANDJI, Michèle MATHIEU, Pierre-Louis DOUTRELOT

RÉSUMÉ

Chez cet homme monodactyle bilatéral, le doigt restant est sensible et mobile, le contrôle moteur des poignets est normal. En l'absence de pouce, la flexion de l'annulaire sur la paume assure une pince efficace pour manipuler les objets moyens ; une prise bi-manuelle est utilisée pour les objets très fins ou volumineux. Certains gestes, tels que l'utilisation d'une manivelle, sont réalisés par appui palmaire sans prise effective. L'anomalie des pieds est sans conséquence fonctionnelle. Sa grande habileté au volant, malgré l'absence d'un pouce opposable, a permis d'être optimiste sur le résultat d'un entraînement aéronautique ; c'est pourquoi, en tant que pilote instructeur, nous lui avons dispensé deux années d'instruction. Le contrôleur de l'Aviation civile a testé ses capacités et le Conseil médical de l'aviation civile a examiné son dossier et donné son accord. Sans recours à l'usage de matériel adapté, cet homme autonome écrit, conduit une voiture à boîte mécanique, et il est maintenant titulaire d'un brevet qui lui permet d'emmener des passagers sur un avion monomoteur à travers le monde.

SUMMARY

We report the case of a man with bilateral monodactyly whose sole remaining (third) finger on each hand is sensitive and mobile, and whose wrist motor control is normal. Opposed to the palm, the finger provides sufficient clamp function to manipulate medium-sized objects, while bi-manual grip is used for either very thin or voluminous items. Some gestures, such as using a crank, are achieved by simple palm pressure. His foot deformations have no functional consequences. His excellent driving skills suggested that he would be capable of

* Bibliothèque anesthésie-réanimation CHU Nord — 80054 Amiens

Tirés à part : Professeur Alain MILHAUD, 106, rue Camille Desmoulins — 80000 Amiens

Article reçu le 6 janvier 2009, accepté le 16 février 2009

learning to fly an airplane. After two years of training with a private instructor, the Inspector of Civil Aviation and Medical Council of the Civil Aeronautic Board gave him the all-clear. Without the need for special equipment, this man is able to write, to drive a car with a manual gearbox, and now to fly passenger-carrying single-engine planes throughout the world.

Le syndrome « des pieds et mains fendus », du à l'absence symétrique du rayon médian, fut nommé en 1832 ectrodactylie par Saint Hilaire (du grec ectro « je fais avorter ») ; il donne, dans les formes les plus sévères, un aspect dit « en pince de homard » ou à l'extrême une monodactylie, sans anomalie associée ni handicap mental [1, 2].

Cette malformation rare (1/18 000) peut se transmettre de génération en génération, avec un risque de 50 %, quel que soit le sexe [4]. Le gène TP63, facteur de transcription, intervenant dans le développement des tissus épithéliaux (membres, face et peau), est peu incriminé dans ces monodactylies isolées, contrairement à d'autres associations syndromiques [5-8]. L'étiologie génique reste à découvrir.

Le diagnostic différentiel a été étudié par Davis [3].

Quant au syndrome de Poland, il s'agit de l'absence congénitale de muscles ; l'agénésie complète du grand pectoral, par exemple, associée à une malformation de la main homolatérale.

Notre ami, le regretté Professeur Charles Piussan, fondateur du service de Génétique du CHU d'Amiens, a fait le diagnostic d'une mutation à caractère dominant, peut-être due à la rubéole maternelle en début de grossesse.

En février 1998, cet homme de 43 ans, célibataire sans enfant, atteint d'une monodactylie tétramélique congénitale s'est présenté à la consultation de Médecine aéronautique du CHU d'Amiens pour demander s'il lui serait possible d'apprendre à piloter un avion. Il nous était adressé par un interniste de Saint Quentin, le docteur Christian Huguet.

En tant que médecin agréé par le ministère des Transports, après un examen clinique, nous avons constaté combien cet homme était habile à conduire sa propre voiture, non modifiée, et cela aux vitesses réglementaires ; la malformation importante et symétrique des deux pieds n'entraînait aucune gêne fonctionnelle apparente avec des chaussures faites sur mesure. L'examen clinique ne révélait ni antécédent familial de monodactylie, ni aucune autre anomalie. La radiographie des deux mains a montré la présence de trois métacarpiens à gauche, et d'un seul à droite.

En qualité d'instructeur pilote privé avion, il nous a été possible de répondre positivement à la question du patient et d'entreprendre sa formation. L'entraînement pour le brevet de base a duré plus de deux ans. Il a comporté trente heures de vol en double commande et trois tests successifs avec l'inspecteur-contrôleur de l'Aviation civile de la région Picardie, Patrick Delfolie.

Le Conseil médical de l'Aéronautique Civile a donné un avis favorable.



Grâce à cette dérogation, l'intéressé a poursuivi avec succès sa formation et a obtenu son Brevet de Pilote Privé Avion. Cet homme, examiné aux commandes de sa voiture ou de l'avion de l'Aéro-club de Picardie - Amiens Métropole, réalise pratiquement toutes les fonctions d'une main normale grâce à des compensations dictées par l'intelligence et la nécessité.

Ses deux mains ne comportent que l'annulaire, qui a acquis une force comparable à celle retrouvée normalement pour un index ou un médus. Cette force a été mesurée en flexion dans l'utilisation en crochet. La flexion de l'annulaire sur la paume assure une prise efficace dont la force, mesurée au dynamomètre de Jamar, est de 9 kg à droite, de 16 kg à gauche (côté dominant). Comparées aux résultats de six hommes sans pathologie de main, ces valeurs, faibles par rapport à une prise à pleine main, apparaissent comparables à la force développée, normalement, avec un seul doigt. De plus, ce doigt présente une inclinaison radiale prononcée avec légère supination et le patient a développé au maximum sa propension naturelle à réaliser une flexion oblique vers le bord radial du poignet, équivalent du pouce. Avec cette opposition, il peut réaliser des prises palmaires qui sont parfaitement efficaces, puisqu'il peut tourner une manivelle, un bouton ou un bouchon de réservoir d'essence. C'est grâce à cette prise palmaire gauche qu'il peut écrire. Il semble être ambidextre à prédominance gauche. L'éminence thénar lui sert de poussoir puissant et la prise bi-manuelle, à la manière des écureuils, est chez lui très efficace.

Avant d'apprendre à piloter, il était capable d'écrire et de conduire sa voiture. Son schéma corporel a toujours été celui de main à un seul doigt. Ce n'est pas comme s'il avait du s'adapter à une main monodactyle après amputation des autres doigts.

Pour le chirurgien de la main, cette observation montre qu'il faut poser avec une grande prudence les indications opératoires, en tenant compte des possibilités d'adaptation ; dans le cas présent, tout acte chirurgical aurait probablement été inopportun.

Notre patient peut emmener amis et passagers de son choix en vol local ou en voyage dans le monde entier, à condition de garder l'entraînement en vol minimum, et de répondre aux autres obligations réglementaires, dont la procédure radio en anglais ; actuellement, il vole presque chaque semaine, avec l'Aéroclub d'Albert-Bray, Somme. Il totalise deux cent-quinze heures de vol dont cent dix-sept en commandant de bord.

Documentaire vidéo de 11'40 — © 2002 — *auteur : Alain Milhaud — réalisateur : Cécile Clairval-Milhaud*

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ECKOLD JG., MARTENS FH. — Steinacker — Leipzig-1804. — brochure illustrée, 23 p.
- [2] CRUVEILHIER J. — Atlas d'Anatomie — S. Baillière — Paris — 1829.
- [3] DAVIS TS. — The differential diagnosis of the cleft hand and cleft foot malformations. *Hand*, 1974, 6, 58-61.
- [4] SOMMER A.M. et HINES S. — Autosomal Dominant Inheritance of Tetramelic. Monodactyly. *Ann. J. of Medical Genetic*, 1992, 42, 51-54.
- [5] MAROTEAUX P. et LEMMER M. — Les maladies osseuses de l'enfant. 4^e édition — Médecine — Sciences — Flammarion — Paris — 2002.
- [6] SHANSKE AL. — Split hand foot malformation : An introduction. *Am. J. Med. Genet.*, 2006, Part A, 140A, 1357-1358.
- [7] BASEL D., KILPATRICK MW., and TSIPOURAS P. — The expanding panorama of split hand foot malformation. *Am. J. Med. Genet.*, 2006, Part A, 140A, 1359-1365.
- [8] ELLIOT AM., EVANS JA. — Genotype-phenotype correlations in mapped split hand foot malformation parents. *Am. J. Med. Genet.*, 2006, Part A, 140A, 1419-1427.

N.B. — Cette bibliographie est loin d'être exhaustive, et l'American Journal of Medical Genetics a publié le 1^{er} juillet 2006 un numéro spécial où se trouvent 15 articles traitant du « split hand foot malformation (SHFM) » avec un ensemble de plus de 100 références bibliographiques. Des expérimentations animales ont pu être réalisées. Chez la souris aux USA.

COMMUNICATION

Objectifs et fonctionnement d'un centre de référence et de prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte

MOTS CLÉS : SANTÉ PUBLIQUE. PURPURA THROMBOPÉNIQUE. PURPURA THROMBOPÉNIQUE IDIOPATHIQUE. ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE. MALADIES RARES

Objectives and organization of a reference center for adults

KEY-WORDS (Index medicus) : PUBLIC HEALTH. PURPURA, THROMBOCYTOPENIC. PURPURA, THROMBOCYTOPENIC, IDIOPATHIC. ANEMIA, HEMOLYTIC, AUTOIMMUNE. RARE DISEASES

Bertrand GODEAU *

RÉSUMÉ

Les maladies rares ont été retenues comme l'une des cinq grandes priorités inscrites dans la loi de santé publique du 9 août 2004. L'objectif principal de ce plan était d'améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge. Cent trente deux centres de référence ont été labellisés. En 2005, notre équipe a obtenu une labellisation dans le domaine des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Le centre de référence, outre le centre coordinateur situé à Créteil, comporte sept équipes associées dont cinq en Ile-de-France et deux équipes en province (Lille et Caen). Par la suite, un rapprochement avec le centre de référence pédiatrique de prise en charge des cytopénies autoimmunes de l'enfant a eu lieu et un réseau de 19 centres de compétence couvrant toutes les régions de l'hexagone a été mis en place. Le centre de référence et les centres de compétence ont une mission d'expertise, de recours, de recherche et de surveillance épidémiologique, et d'organisation de la filière de soin.

SUMMARY

French public health legislation passed in August 2004 made orphan diseases one of five major priorities. The main aims were to improve healthcare access and quality. One hundred thirty-two centers were certified. In 2005, our group was certified for the treatment of adult patients with autoimmune cytopenia, and for related research. Our reference center consists of eight teams located in the Paris area (6 teams), Lille and Caen, and 19 "centers of competence" covering the whole of France. The reference and competence centers' main

* Centre de référence pour la recherche et la prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Service de Médecine Interne, CHU Henri Mondor, APHP, Université Paris 12, 51 avenue de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil.

Tirés à part : Professeur Bertrand GODEAU, même adresse

tasks are to provide expertise, referral, research and healthcare organization in the field of autoimmune cytopenias.

Les maladies rares ont été retenues comme l'une des cinq grandes priorités inscrites dans la loi de santé publique du 9 août 2004 [1]. Cela a conduit les autorités de santé à mettre en œuvre un plan national maladies rares qui propose une série de mesures concrètes pour l'organisation du système de soins. L'objectif est d'« améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge ». Le ministère de la santé a donc mené une démarche de labellisation de centres spécialisés dans la prise en charge des maladies rares. Pour ce faire, un appel à projet a été lancé à trois reprises depuis 2004 auprès des centres hospitaliers universitaires et une expertise indépendante a été réalisée par un Comité national consultatif de labellisation (CNCL) associant des professionnels de santé experts des maladies rares, des représentants des associations de patients, des sociétés savantes et des institutionnels. Entre 2004 et 2007, cent trente-deux centres de référence ont été labellisés et leur mission ont été définies dans la circulaire DHOS DGS du 27 mai 2004 :

- Assurer au malade (et ses proches) une prise en charge globale et cohérente
- Améliorer la prise en charge de proximité en lien avec les établissements et les professionnels de santé
- Participer à l'amélioration des connaissances et des pratiques professionnelles dans le domaine des maladies rares
- Développer des outils de coordination entre les différents acteurs et structures prenant en charge la même maladie ou groupe de maladies.
- Apporter aux autorités administratives les connaissances essentielles pour évaluer et piloter la politique sanitaire dans le domaine des maladies rares, et être l'interlocuteur des associations de malades pour œuvrer à l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie du malade (et de son entourage).

Il faut souligner que le développement d'une activité de recherche, qu'elle soit fondamentale appliquée ou clinique, n'apparaît pas comme un objectif majeur aux yeux du ministère. Le plan maladies rares est en effet avant tout destiné à assurer une prise en charge globale et cohérente des patients et de leurs proches et à faciliter l'accès au soin, souvent problématique pour des maladies parfois exceptionnelles. Il est possible que les autorités de santé souhaitent que cette organisation joue également un rôle de régulation financière, d'une part en définissant des règles de bonne pratique et peut-être à terme en limitant l'accès aux molécules très coûteuses à des équipes labellisées. Le coût annuel des traitements de certaines maladies orphelines telles que la maladie de Gaucher ou l'hémoglobinurie paroxystique nocturne par exemple peut dépasser cent mille euros. Il est possible que dans un avenir proche, l'initiation de certains traitements très onéreux sera restreinte à des équipes labellisées.

En 2005, notre équipe a obtenu une labellisation dans le domaine des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Notre demande avait été motivée par le fait que le

purpura thrombopénique immunologique (PTI) et les anémies hémolytiques auto immunes sont des maladies rares de physiopathologie mal connue et dont le traitement reposait essentiellement sur des recommandations d'experts et non sur des études contrôlées. L'existence de formes réfractaires mettant en jeu le pronostic vital nécessitait à nos yeux que les patients atteints des cytopénies les plus sévères soient pris en charge par des équipes spécialisées. De plus ces maladies étaient probablement à l'aube d'une révolution thérapeutique avec l'arrivée de biothérapies dont l'intérêt ne pouvait être évalué que dans des essais contrôlés multicentriques. L'amélioration de la prise en charge des patients et les progrès thérapeutiques passent également par une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie qui nécessite le suivi prospectif de larges cohortes de patients et par une meilleure compréhension de la physiopathologie.

FONCTIONNEMENT DU CENTRE DE RÉFÉRENCE

Initialement, le centre de référence comportait uniquement des équipes chargées de prendre en charge des adultes avec un centre coordonnateur (Créteil) et sept équipes associées dont cinq équipes situées en Ile-de-France (hôpital Necker, hôpital Bichat, hôpital Jean Verdier, hôpital Avicenne, hôpital Saint Louis) et deux équipes situées en province (Lille et Caen). Ces différentes structures regroupaient à part égale des services de médecine interne et des services d'hématologie ce qui correspond bien au mode de prise en charge des cytopénies auto-immunes qui en fonction de spécificités locales sont traitées par les médecins internistes ou les hématologues. Par la suite, le ministère de la santé par l'intermédiaire du CNCL nous a demandé de nous rapprocher du centre de référence de prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'enfant dirigé par le Professeur Yves Perel à Bordeaux avec qui nous avons été conduits à proposer une liste de dix-neuf centres de compétence permettant de couvrir l'hexagone. Chaque centre de compétence comprend une équipe de médecins d'adulte et une équipe pédiatrique. Une collaboration entre médecins d'adultes et pédiatres se met progressivement en place avec l'organisation de réunions communes.

La liste de centres de compétence que nous avons proposée a été dans un premier temps acceptée par le CNCL, puis *in fine* validée par les agences régionales d'hospitalisation (ARH). Ce réseau qui vient juste d'être validé par les autorités de santé n'est pas encore pleinement opérationnel mais la mise en place d'une réelle coopération entre le centre de référence et les centres de compétence est un enjeu majeur pour les années à venir. Si l'organisation que nous avons mise en place fonctionne comme nous l'espérons, elle devrait permettre une prise en charge homogène des patients, faciliter l'accès aux nouvelles molécules et le développement de travaux de recherche coopératifs.

Il est clair que l'élaboration d'une liste de centres de « compétence » n'a pas toujours été diplomatiquement aisée et le qualificatif choisi peut apparaître maladroit, les

centres n'ayant pas été sélectionnés pouvant injustement apparaître aux yeux des patients mais également de l'ensemble du corps médical comme « incompetents ». Il faut également souligner une certaine rigidité du système, les autorités de santé s'étant opposées à ce que des équipes puissent obtenir le label « centre de compétence » dans des régions administratives où un centre de référence avait été créé. On a vu ainsi certaines équipes historiquement très impliquées dans la prise en charge de certaines maladies rares exclues de ce mode d'organisation. Il faudra également veiller à l'avenir à ce que la prise en charge des maladies dites rares ne devienne pas trop rigide et hiérarchisée. Si un mode d'organisation reposant sur quelques centres de référence triés sur le volet est sûrement utile pour des maladies réellement exceptionnelles nécessitant une prise en charge hautement spécialisée et utilisant des traitements dont le prix est parfois exorbitant, cela pourrait être contre-productif pour des maladies « rares-fréquentes » où il est illusoire d'imaginer que quelques centres de référence puissent assurer la prise en charge de tous les patients. C'est ce constat qui nous a conduit avec nos collègues pédiatres à proposer une liste de centre de compétence très large couvrant tout l'hexagone.

MISSIONS ET ACTIVITÉS DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DEPUIS SA LABELLISATION : FORCES ET FAIBLESSES

En reprenant les items développés dans le cahier d'autoévaluation que tous les centres de référence ont dû remplir après trois ans de fonctionnement, on peut séparer les missions d'un centre de référence en quatre axes qui sont — l'expertise, — le recours, — la recherche, — la surveillance épidémiologique et la création d'un filière de prise en charge sanitaire et médico-sociale.

Certains de ces items sont clairement en interrelation et n'ont pas le même poids selon la maladie rare prise en charge. Au cours des cytopénies auto-immunes de l'adulte, les problèmes de prise en charge médico-sociale n'apparaissent par exemple pas aussi importants que ceux rencontrés au cours de maladies génétiques graves de l'enfant pouvant être à l'origine d'un handicap majeur.

L'expertise

L'élaboration de procédures et de protocoles de soins aussi bien au plan national qu'international en participant à des groupes d'experts et la diffusion de ces recommandations sous la forme de publications [2-5], de conférences et par l'intermédiaire d'un site internet que nous avons créé [6] a été une des activités importantes du centre au cours de ses trois premières années de fonctionnement. Une aide à la prescription pour les non spécialistes sous la forme de recommandations aisément accessibles est également une mission importante comme par exemple l'établissement d'un score hémorragique aidant les cliniciens à mieux cerner la place des immunoglobulines intraveineuses dans la stratégie de prise en charge du PTI sévère

avec syndrome hémorragique [7]. Il s'agit à nos yeux d'une mission prioritaire car l'arrivée de nouvelles molécules tels que les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-r), et des biothérapies comme les anti CD20 va bouleverser la prise en charge des cytopénies autoimmunes. L'aide de la haute autorité de santé sera cruciale et nous sommes en train de finaliser un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) en collaboration avec cette institution.

Le point faible de notre démarche est que nous n'avons pas encore évalué l'application de ces recommandations.

Le recours

L'activité de recours est en progression comme en témoigne le nombre de patients vus en consultation ou en hospitalisation pour second avis, ainsi que le nombre d'avis donnés par voie électronique au sein des différentes composantes du centre de référence. Le point faible de la plupart des centres de référence dont le notre est la difficulté à mesurer cette activité en raison de l'absence d'informatisation des compte-rendus de consultation. Il sera également nécessaire de réaliser une enquête de satisfaction auprès des patients hospitalisés et vus en consultation afin d'examiner si des actions sont à envisager pour améliorer cette prestation.

Il est clair que la mise en place d'un réseau de centres de compétence permettant de couvrir la totalité de l'hexagone devrait encore améliorer la qualité de la prise en charge que nous espérons homogène dans les différents centres. Elle facilite également grandement l'accès des patients atteints des formes les plus sévères aux nouvelles molécules. Pour exemple, l'étroite collaboration de notre centre avec l'industrie pharmaceutique a permis à 160 patients français atteints d'un PTI grave de bénéficier d'un traitement par l'agoniste du TPO-r développé par le laboratoire AMGEN dans le cadre d'une ATU nominative ce qui est une situation unique, aucun autre pays dans le monde n'ayant bénéficié de l'accès à cette molécule en dehors de protocole de recherche.

Recherche et surveillance épidémiologique

Au yeux des autorités de santé, la *recherche* ne constituait pas un objectif principal lorsque le plan maladies rares a été mis en place et il est intéressant de souligner qu'elle n'apparaît pas dans les cinq missions prioritaires des centres de référence définies dans la circulaire DHOS DGS du 27 mai 2004 et rappelées en introduction de cet article. Elle apparaît néanmoins pour un grand nombre de centre de référence dont le notre comme un objectif prioritaire tant il est vrai qu'une activité de recherche permet souvent d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients. Le développement de nouvelles molécules (anti CD20, agonistes du TPO-r, autres biothérapies) constitue une avancée indiscutable dans le traitement des cytopénies auto-immunes. Le centre de référence a joué et devra continuer à jouer un rôle primordial dans l'évaluation de ces nouvelles thérapeutiques et la diffusion de

recommandations et de règles de bon usage. Ce rôle s'est concrétisé notamment par la mise en œuvre d'essais cliniques institutionnels et par la participation à des essais internationaux initiés par l'industrie pharmaceutique (agonistes du TPO-r). Par exemple, un essai multicentrique mené par le centre de référence a permis de préciser la place du rituximab dans la stratégie thérapeutique du PTI et a montré qu'il s'agissait d'une alternative à la splénectomie [8]. Cet essai prospectif multicentrique qui n'a pu être mené que grâce au réseau de coopération mis en place dans le cadre du centre de référence et des centres de compétence a permis d'étendre les indications du traitement et le centre de référence est actuellement en contact avec l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour que le rituximab obtienne un protocole temporaire de traitement dans cette indication. Ces travaux ont permis et permettront à l'évidence de mieux déterminer la place et les limites de ces nouveaux traitements et d'en comprendre les modes d'action. Ils sont donc essentiels pour améliorer la prise en charge des patients. Il faut également souligner que grâce à nos efforts, l'accès à de nouvelles molécules pour les patients les plus graves a été facilité, soit par le biais d'une ATU nominative (QS supra), soit en permettant à des patients atteints d'une forme sévère de la maladie d'avoir accès à des molécules non encore disponibles sur le marché comme les agonistes du TPO-r par voie injectable ou orale.

Les moyens alloués par le Ministère nous ont également permis d'engager une technicienne de laboratoire ce qui, avec l'aide d'une attachée de recherche clinique recrutée également sur des budgets fléchés, nous a permis de constituer une collection d'échantillons biologiques (prélèvements sanguins : sérum, plasma, cellules, ADN) à des fins de recherche dédiée à l'étude des cytopénies auto-immunes couplée au recueil exhaustif et informatisé des données cliniques. A ce jour, 120 malades atteints de PTI et 30 patients atteints d'anémie hémolytique auto-immune parfaitement bien caractérisés au plan phénotypique ont déjà été prélevés. Cette collection d'échantillons biologiques nous permettra d'étudier certains polymorphismes (en particulier des Fc gamma récepteurs) dans la susceptibilité génétique à développer des cytopénies auto-immunes et/ou le profil de réponse à certains traitements tels que le rituximab et également d'analyser le rôle potentiel de certaines sous populations lymphocytaires (lymphocytes B mémoire, lymphocytes T régulateurs) dans la physiopathologie des cytopénies auto-immunes.

Un des rôles des centres de référence est également d'assurer une « *veille épidémiologique* » qui pourrait reposer sur la création de registres. La création d'un registre exhaustif national des patients atteints de cytopénies auto-immunes nécessiterait cependant un investissement logistique et financier considérable en raison de la dispersion des lieux de prise en charge. Une telle stratégie nous paraît actuellement en dehors de nos possibilités. Nous avons décidé de centrer nos efforts sur la création d'un registre limité à l'observation longitudinale d'une cohorte prospective de patients atteints de PTI traités par rituximab afin d'évaluer la tolérance à long terme de ce traitement.

Filière de prise en charge sanitaire et médico-sociale

L'établissement d'une liste de centres de compétence couvrant l'hexagone et établie en collaboration avec nos collègues pédiatres nous a demandé un très gros travail et répond à une de nos missions définies par les autorités de santé.

Notre point faible réside dans l'absence d'interactions avec une association de patients dédiée aux cytopénies auto-immunes de l'adulte. En effet, contrairement aux pays anglo-saxons où de puissantes et remarquablement bien structurées associations de malades existent, de telles associations n'existent pas encore en France, en tous les cas chez l'adulte.

CONCLUSION

Depuis sa création, le centre de référence nous semble avoir atteint les objectifs qui avaient été jugés comme prioritaires à savoir : la réalisation d'études multicentriques visant à mieux définir la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cytopénies auto-immunes, permettre l'accès des patients atteints des formes les plus sévères aux nouvelles molécules et l'élaboration et la diffusion de recommandations.

Le centre de référence en collaboration avec nos collègues du centre de référence pédiatrique s'est également fortement investi dans l'élaboration d'une liste la plus pertinente possible de centres de compétences permettant ainsi d'assurer un réseau sur l'ensemble de l'hexagone.

Il est clair que toutes ces actions ont demandé beaucoup d'énergie et de temps et justifient rétrospectivement les moyens que nous avons demandés et qui nous ont été alloués lors de la labellisation.

Parmi les difficultés rencontrées dans la conduite de nos missions, on retiendra les difficultés d'utilisation des budgets alloués, difficultés également rencontrées par un grand nombre de centres de référence comme le souligne une enquête menée récemment par le ministère de la santé et conduite par le Professeur Gil Tchernia.

L'absence d'associations de malades dédiées aux cytopénies auto-immunes de l'adulte rend également la diffusion de l'information auprès des patients plus difficile. L'existence d'une telle association rendrait notre action sûrement plus efficace.

Il faut enfin malheureusement souligner la lourdeur et la lenteur réellement décourageantes des démarches à effectuer dès lors que l'on souhaite obtenir des autorisations pour réaliser des études épidémiologiques ou obtenir une promotion pour conduire des essais thérapeutiques. Une simplification des démarches administratives et des contraintes réglementaires est indispensable afin qu'à l'avenir la mise en place d'essais thérapeutiques ne soient pas l'apanage de la seule industrie pharmaceutique et que des projets institutionnels de qualité émanant de centres de référence puissent continuer de voir le jour.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. www.legifrance.gouv.fr.
- [2] RODEGHIERO F., STASI R., GERNSEIMER T. *et al.* — Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children : report from an international working group. *Blood*, 2009, in press.
- [3] GODEAU B., PROVAN D., BUSSEL J. — Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.*, 2007, 14, 535-56.
- [4] MICHEL M. — Caractéristiques des anémies hémolytiques de l'adulte et de la maladie des agglutinines froides. *Presse Med.*, 2008, 37, 1309-18.
- [5] GODEAU B., BIERLING P. — Traitement du purpura thrombopénique de l'adulte. *Presse Med.*, 2008, 37, 1292-8 www.lesmedecins.org/gecai/
- [6] KHELLAF M., MICHEL M., SCHAEFFER A., BIERLING P., GODEAU B. — Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologic.*, 2005, 90, 829-32.
- [7] GODEAU B., PORCHER R., FAIN O. *et al.* — Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*, 2008, 112, 999-1004.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Aujourd'hui, combien de malades avez-vous pu regrouper dans votre centre de référence ?

Il m'est malheureusement impossible de répondre à cette question car s'il est relativement simple de connaître le nombre de malades hospitalisés atteints de cytopénies autoimmunes en faisant appel aux départements informatiques de nos hôpitaux, l'absence de données informatisées au sein de la plupart des consultations des équipes constituant le centre de référence rend impossible l'enregistrement précis du nombre de patients vus en externe. Je peux simplement vous dire qu'au sein du centre coordonnateur, nous avons vu, en dix ans, plus de six cents malades adultes atteints de purpura thrombopénique (PTI) et un peu plus de cinquante anémies hémolytiques autoimmunes (AHAI). Ce ratio confirme que l'AHAI est une pathologie dix fois plus rare que le PTI.

M. Jacques CAEN

En 1953, lorsque j'ai décrit avec Jean Bernard, trente-cinq cas de purpura thrombopénique immunologique, nous étions dans un quasi désert thérapeutique, hormis la cortisone avec des effets plus sur le vaisseau que sur la mégacaryocyto-genèse. Je me dois de féliciter Françoise Wendling, d'avoir perçu le récepteur de la thrombopoïétine (TPU) pour permettre en 95 de publier avec William Vainchenker en même temps que plusieurs équipes étrangères la thrombopoïétine. Malheureusement les industries françaises et l'Inserm n'ont pas protégé l'inventivité du groupe français. Je suis heureux qu'en France, vous ayez pu, après un demi-

siècle d'errance thérapeutique, vous servir de l'agoniste du récepteur de TPO dans le PTI mais je déplore cependant que l'invention française soit exploitée par des laboratoires étrangers. Qu'en pensez-vous ?

Effectivement, les travaux de Françoise Wendling et William Vainchenker ont permis une avancée majeure en permettant de mieux comprendre la mégacaryopoïèse et en particulier le rôle de la thrombopoïétine (TPO) et de son récepteur. C'est grâce à ces découvertes qu'ont pu être développées de nouvelles molécules qui en stimulant le récepteur de la TPO entraînent une augmentation significative du chiffre de plaquettes chez les patients atteints de PTI. Je regrette comme vous que ce soient des laboratoires américains et anglais et non français qui aient compris l'importance de ces travaux et aient été capables de se donner les moyens industriels de développer des molécules.

M. Jean-Daniel SRAER

Que pensez-vous de la valeur réelle (scientifique ?) de l'autoévaluation dont vous avez parlé ?

Comme vous le faites justement remarquer, cette autoévaluation n'a pas de valeur scientifique. Je pense néanmoins qu'elle est utile car elle nous oblige à réfléchir à notre organisation et nos pratiques et j'ai la naïveté de croire qu'elle va nous aider à progresser. C'est en tous les cas une démarche à laquelle le clinicien, que je suis, n'est réellement ni habitué, ni entraîné.

COMMUNICATION

Anticorps monoclonaux antiplaquettaires et leurs applications cliniques

MOTS-CLÉS : ANTICORPS MONOCLONAL. PLAQUETTES. THROMBOSE & HEMOSTASE.

Monoclonal antibodies against platelets and its clinical application

KEY-WORDS (Index medicus) : ANTIBODIES MONOCLONAL. BLOOD PLATELETS. THROMBOSIS & HEMOSTASIS

Changgeng RUAN *

RÉSUMÉ

Les anticorps monoclonaux dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires et leurs agonistes sont très utiles pour la recherche clinique en thrombose et hémostasie. De très nombreuses troussees ont été développées pour le diagnostic des maladies de l'hémostasie ou les syndromes thrombotiques. Des agents antiplaquettaires ont vu le jour en utilisant ces anticorps et sont devenus des thérapeutiques majeures pour les maladies thromboemboliques artérielles.

SUMMARY

Monoclonal antibodies against platelet membrane glycoproteins and their agonists are very useful for clinical research on thrombosis and hemostasis. Several kits using these antibodies have been developed for the diagnosis of hemostatic and thrombotic disorders. Antiplatelet agents based on these antibodies have become an important therapeutic tool for arterial thromboembolic disorders.

INTRODUCTION

L'importance des plaquettes sanguines en hémostasie et thrombose est bien établie [1]. Dans l'hémostasie primaire, les plaquettes adhèrent à la paroi vasculaire lésée, le

* Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, 188 Shizi Street, Suzhou China, 215006

Tirés à part : Professeur Changgeng RUAN, même adresse

Article reçu le 10 février 2009, accepté le 16 mars 2009

TBLEAU 1. — Quelques points d'intérêt sur la série des anticorps monoclonaux 57

Référence	Antigène reconnu	Effet sur les fonctions plaquettaires
SZ-1 (5)	GPIX	No
SZ-2 (6)	GPIb α	Adhésion
SZ-21(2)	GPIIIA	Agregation
SZ-22(2)	GPIIb	No
SZ-29 (7)	vWF	Adhesion
SZ-34 (7)	vWF	No
SZ-51 (8)	GMP-140	No
SZ-123 (9)	vWF-A3	Adhesion
SZ-125 (9)	vWF-A3	Adhesion

facteur Willebrand étant le médiateur, puis sont activées et s'agrègent pour former le clou plaquettaire blanc.

Les glycoprotéines plaquettaires sont les composés essentiels pour médier les réactions plaquettaires adhésion, activation et agrégation. Les anticorps monoclonaux antiplaquettaires permettent une approche nouvelle pour l'étude clinique et l'application dans les désordres de l'hémostase et thrombotiques [2, 3].

Nous avons publié durant notre doctorat à Paris le premier anticorps monoclonal mondialement connu dirigé contre le complexe glycoprotéine Ib, l'AN 51 et ce faisant nous avons pu conclure que la GPIb est le récepteur du facteur Von Willebrand dans le processus de l'adhésion plaquettaire [4]. Un nombre important d'anticorps antiplaquettaires a été développé au Jiangsu Institut d'Hématologie de Suzhou. Parmi ceux-ci (SZ1, SZ2, SZ21, SZ22, SZ29, SZ34, SZ51, SZ-123, SZ-125) sont très importants et utiles en recherche dans les maladies thrombotiques et hémorragiques, (tableau 1) [5-9].

Applications en recherche en hémostase

Des anomalies des fonctions plaquettaires ont été reconnues dans trois affections congénitales : le syndrome de Bernard et Soulier (BSS), thrombasthénie de Glanzmann et les syndromes de Von Willebrand (VWD).

Les plaquettes du BSS ont une aptitude sévèrement réduite pour lier le facteur Von Willebrand et ont une anomalie de l'adhésion [10]. Les plaquettes thrombasthéniques ont une très sévère réduction de l' $\alpha_2 \beta_3$ (GP IIb-IIIa). Dans le syndrome de Willebrand, une diminution de l'adhésion plaquettaire est reconnue, en fonction de la concentration et de la structure du facteur VW. Nos anticorps monoclonaux (SZ 1, 2, 21, 22, 29 et 34) peuvent être utilisés aux fins du diagnostic [11-13].

Application en recherche en thrombose

Le thrombus plaquettaire joue un rôle de la plus grande importance dans la pathogénie des maladies associées avec la thromboembolie artérielle. Le thrombus plaquettaire est composé de plaquettes activées. C'est ainsi que l'anticorps monoclonal SZ51 antiplaquettes activées peut être utilisé en clinique pour le diagnostic de la formation de la thrombose artérielle [14, 16].

Les agents antiplaquettaires sont devenus une thérapeutique importante pour les maladies thromboemboliques artérielles y compris dans les maladies coronaires [3]. L'anticorps monoclonal contre le complexe GP IIb-IIIa a été reconnu comme susceptible d'avoir une très favorable action en clinique. Un certain nombre de nouveaux anticorps monoclonaux ont été développés dans notre Institut. Certains sont maintenant en études pré-cliniques [17-20].

CONCLUSION

Les plaquettes et le facteur von Willebrand (VW) jouent un rôle décisif dans l'hémostase et la thrombose. A l'Institut d'Hématologie Jiangsu de Suzhou un grand nombre d'anticorps monoclonaux contre les glycoprotéines de membranes plaquettaires et le facteur VW ont été développés. Ils sont très utiles en recherche fondamentale et clinique en thrombose et hémostase. Ils ont été utilisés non seulement pour les diagnostics des troubles de l'hémostase et dans les thromboses, mais ils seront aussi très utiles en thérapie pour les maladies thromboemboliques artérielles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] RUAN C. — Ed. The platelets — Basics and Clinicals, p. 38-58. *Shangai Sci. Technol. Publ. House*. Shangai, 1987.
- [2] RUAN C. — Studies on platelet membrane glycoproteins using monoclonal antibodies. In *Current Biochemical Research in China*. Ed. By C. L. Tsou, p. 253-262, Academic Press, New York, 1989.
- [3] RUAN C. — Monoclonal antibodies and Thrombotic diseases. Science and Technology at the Frontier in China. Ed. By Chinese Engineering Academy. 2001, 4, 131-145.
- [4] RUAN C., TOBELEM G., MC MICHAEL A.J. *et al.* — Monoclonal antibody to human platelet glycoprotein I. *Brit. J. Haematol.*, 1981, 49, 511.
- [5] DU X., BEUTLER L., RUAN C. *et al.* — Glycoprotein Ib and glycoprotein IX are fully complexed in the intact platelet membrane. *Blood*, 1987, 69, 1524-1527.
- [6] RUAN C., DU X., XI X. *et al.* — A murine antiglycoproteins Ib complex monoclonal antibody, SZ-2, inhibits platelet aggregation induced by both ristocetin and collagen. *Blood*, 1987, 69, 570.
- [7] RUAN C., XI X., GU J. — Studies on monoclonal antibodies to human Von Willebrand factor. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1986, 25, 547-50.

- [8] WU G., XI X., LI P., CHU X., RUAN C. — Preparation of a MoAb SZ-51 specific for an α -granule membrane proteine (GMP — 140) on the surface of human activated platelets. *Nouv. Rev. Fr. Hemato.*, 1990, 32, 231-235.
- [9] ZHAO Y., DONG N., SHEN F., XIE L., HE Y., LIU F., RUAN C. — Two novel monoclonal antibodies to VWFA3 inhibit VWF-collagen and VWF-platelet interactions. *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5, 1963-70.
- [10] RUAN C., TOBELEM G., CAEN J.P. — Liaison du facteur VIII/Willebrand aux plaquettes de syndrome de Bernard-Soulier et de thrombasthénie de Glanzmann. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 1981, 23, 89-92.
- [11] WANG Z., ZHAO X., DUN W., FU J., LU M., WANG G., BAI X., RUAN C. — A novel mutation in the transmembrane region of glyco-protein IX associated with Bernard-Soulier syndrome. *Thrombos Haemost.*, 2004, 92, 606-613.
- [12] GU J., XU W., WANG X., WU Q., CHI C., RUAN C. — Identification of a nonsense mutation at amino acid 504 Arginine of platelet glycoprotein IIb in patients with type I Glanzmann. *Brit. J. Haematol.*, 1993, 83, 442-449.
- [13] WANG Y., ZHANG J., ZHANG W., WANG H., RUAN C. — A new mutation, Ala1500 Glu, responsible for type 2A von Willebrand disease. *International Journal of haematology*, 2001, 72, 512-516.
- [14] WU G., LI F., LI J., RUAN C. — Detection of activated platelets using activation dependent monoclonal antibody (SZ — 51) in clinical disorders. *Nouvelle revue française d'hematologie*. 1992, 34, 31-35.
- [15] WU J., HE G., WU G., RUAN C. — Radioimmunoimaging of experimental arterial and venous thrombi in dogs with 99mTc-labeled monoclonal antiactivated platelet antibody SZ-51. *Nucl. Med. Commun.* 1993, 14, 1088-1092.
- [16] RUAN C., GU J., WU G., WU J. — Studies on monoclonal antibodies specific for activated platelets and its application in thrombosis research. *Int. J. Hematol.*, 1996, 64, (suppl. 1), S107.
- [17] AN G., DONG N., SHAO B., ZHU M., RUAN C. — Expression and characterization of the Scfv fragment of antiplatelet GpIIIa monoclonal antibody SZ-21. *Thrombosis research*. 2002, 105, 331-337.
- [18] DAI K., ZHU H., RUAN C. — Generation et characterization of recombinant single chain Fv antibody that recognizes platelet glycoprotein Ib α . *Thrombosis research*, 2003, 109, 137-144.
- [19] ZHU H., WANG Y., JIANG M., JI S., BAI X., RUAN C. — Generation and characterization of a recombinant single chain Fv antibody to von Willebrand factor A1 domain from phage display library. *Thromb. Res.* 2005, 116 (5), 385-91.
- [20] RUAN C. *et al.* — Monoclonal antibodies recognizing human platelet membrane glycoproteins and use thereof in anti-thrombotic therapy. US patent No. : 6.951.645 B2, date of patent, Oct. 4, 2005.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Les anticorps que vous avez décrits ont-ils été l'objet d'essais cliniques ?

Non pas encore

M. Bertrand GODEAU

Les anticorps anti GPIIb IIIa sont efficaces dans le traitement de l'infarctus du myocarde. Pensez-vous que les anticorps que vous développez actuellement pourraient avoir une indication dans l'infarctus du myocarde, mais également dans la prise en charge au long cours de la maladie athéromateuse ?

Probablement les deux avec moins d'incidence hémorragique potentielle que les autres IIb-IIIa

M. Jean-Daniel SRAER

Qu'en est-il des modèles expérimentaux et de la récurrence de thrombose après l'emploi d'anticorps ?

Les tests de Foltz ont été étudiés mais aussi beaucoup d'autres sur des artères désendothelialisées

M. Jacques CAEN

Puis-je rappeler que la première intégrine cellulaire a été décrite en France (GPIIb IIIa) dans la nomenclature des années soixante-dix ? Vous avez, contrairement à Barry Coller utilisant des anticorps monoclonaux humanisés (Abecimax entre autres), employé une nouvelle voie d'antithrombotiques potentiellement aussi puissants ? mais n'entraînant pas d'hémorragies en vous focalisant sur les anti Ib-V-IX. Avez-vous déjà une évaluation des risques hémorragiques de vos anticorps monoclonaux humanisés ?

Ceci a été fait en collaboration avec l'équipe de Louvain. Les premiers résultats sont très encourageants

RAPPORT 09-06

au nom d'un groupe de travail ** de la Commission I (Biologie)

Modifications à apporter à la législation sur les centres de ressources biologiques

MOTS-CLÉS : RECHERCHE BIOMÉDICALE/LÉGISLATION ET JURISPRUDENCE. PRODUITS BIOPHARMACEUTIQUES/RESSOURCES ET DISTRIBUTION. CONSERVATION BIOLOGIQUE.

Proposed modifications to French legislation governing biological resource centers

KEY-WORDS (Index medicus) : BIOMEDICAL RESEARCH/LEGISLATION AND JURISPRUDENCE. BIOLOGICAL PRODUCTS/SUPPLY AND DISTRIBUTION. PRESERVATION, BIOLOGICAL.

Jean-Jacques HAUW * et Raymond ARDAILLOU *

RÉSUMÉ

Les Centres de Ressources Biologiques (ou Plateformes de Ressources Biologiques) qui collectent, caractérisent, préservent et distribuent des produits humains acquis dans des établissements de soins, sont devenus des structures indispensables aux recherches biomédicales modernes, génomiques et post-génomiques, théoriques et translationnelles. L'Académie nationale de médecine recommande : — La définition de leur statut, qui doit à la fois être souple et garantir leur autonomie, leur permettant de disposer d'un conseil scientifique et de bénéficier d'un personnel et d'un financement propres. — L'harmonisation et la simplification indispensables des textes législatifs et réglementaires les concernant.

SUMMARY

Biological resource centers collect, identify, preserve and distribute human tissues derived from healthcare institutions. They are important for genomic and post-genomic biomedical research, both basic and applied. The French Academy of

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : *Membres titulaires* : MM. ARDAILLOU, BAULIEU, CABANIS, GANDJBAKHCH, HAUW (Président), LE GALL J.Y. (Secrétaire), NEZELOF, NICOLAS J.P., SRAER. *Membres correspondants* : M^{me} MARCELLI, MM. BRICE, JEANTEUR, JOUANNET, ROUËSSE, SOUBRIER, SWYNGHEDAUV.

Medicine makes the following recommendations: — the legal status of biological resource centers should be flexibly defined in order to guarantee their autonomy and to endow them with a scientific board, the necessary staff, and independent funding. — Relevant French legal statutes and regulations should be harmonized and simplified.

L'Académie nationale de médecine a déjà été appelée à donner son avis sur les centres de ressources biologiques (CRB). Elle a adopté à l'unanimité, en 2002, et publié un rapport dont l'objet était limité aux CRB détenant des ressources biologiques humaines acquises dans des établissements de soins. Elle a formulé des recommandations relatives à leur organisation. Ces dernières insistaient notamment sur deux points : — l'obtention d'un statut autonome leur permettant de disposer d'un conseil scientifique, et de bénéficier d'un personnel et d'un financement propres ; — l'harmonisation et la simplification indispensables des textes législatifs et réglementaires les concernant [1].

L'émergence de pathologies nouvelles et le développement exponentiel de maladies liées à l'âge, comme les maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson et syndromes apparentés..., par exemple) posent un problème de santé publique majeur qui impose de développer les CRB et d'en faciliter le fonctionnement dans les meilleures conditions techniques et éthiques. Les associations de malades l'ont bien compris, qui jouent un rôle majeur dans le financement de multiples CRB et le recueil de tissus pour la recherche.

Les CRB, interfaces entre les prélèvements et les équipes de recherche, sont devenus des éléments essentiels à la grande majorité des investigations biomédicales modernes, génomiques et post-génomiques, théoriques et translationnelles. L'Académie nationale de médecine tient, à l'occasion de la deuxième révision des Lois de bioéthique, à faire un bilan des conséquences des nouvelles réglementations gouvernant les CRB. Elle désire noter les avancées, indiquer les nombreuses difficultés qui persistent et recommander des modifications réglementaires.

Selon la définition de l'OCDE [2], « les Centres de Ressources Biologiques (CRB), prolongements des collections de matériels biologiques classiques de l'ère pré-génomique, sont des éléments essentiels de l'infrastructure sur laquelle s'appuient les biotechnologies et les sciences de la vie. Les CRB détiennent des collections d'organismes cultivables (cellules humaines, par exemple...), des parties répliquables de ces organismes (génomés, plasmides, virus, ADNc...), des organismes viables mais non encore cultivables, des cellules et des tissus ainsi que des bases de données contenant des informations moléculaires, physiologiques et structurales sur ces collections sous forme informatisées. Les CRB doivent satisfaire aux critères élevés de qualité et d'expertise exigés par la communauté internationale des chercheurs et par les industriels, concernant la diffusion d'informations et de matériels biologiques.

Ils doivent assurer l'accès aux ressources biologiques dont dépendent la recherche et le développement en sciences de la vie et les progrès des biotechnologies ». En résumé, les missions principales des CRB sont de conserver et de mettre à disposition, dans le respect de la législation en vigueur, des collections de ressources biologiques humaines et/ou microbiennes, en particulier à des fins de recherche, d'éducation et de valorisation industrielle. Selon le Comité consultatif sur les ressources biologiques de l'INSERM [3], les CRB jouent un rôle majeur à quatre titres principaux : — scientifique : la recherche et l'étude des réseaux de gènes et de protéines impliqués dans le fonctionnement et les dysfonctionnements cellulaires et tissulaires nécessitent des ressources biologiques dont l'origine et la qualité sont garanties ; — sécuritaire : la diversité et l'émergence non contrôlée de collections présentent des risques pour la santé et l'environnement (dissémination d'agents pathogènes par exemple) ; — éthique : le cadre législatif et réglementaire pour l'utilisation à des fins scientifiques et de valorisation de collections biologiques existe, mais il souffre de difficultés d'application qui ne sont pas résolues ; — économique : il existe aujourd'hui des échanges incontrôlés et des pertes patrimoniales irréversibles. Les collections biologiques non organisées constituent un verrou au développement de la recherche génomique et post-génomique et à la valorisation scientifique industrielle. La transparence des échanges n'est pas toujours assurée.

De nombreux centres hospitaliers, ayant développé une recherche biomédicale ont créé des CRB, rendus indispensables par la complexité croissante des techniques à mettre en œuvre pour assurer la préparation et la conservation des spécimens biologiques et par le caractère très contraignant de la réglementation, récemment durcie [4] et de la norme AFNOR qui vient d'être publiée [5]. Les CRB y facilitent la recherche clinique et la valorisent en renforçant son caractère « translationnel ». Leur rôle est, notamment : — d'assurer le recueil et le transport des échantillons obtenus dans le cadre de protocoles de recherche sélectionnés ; — de préparer ces échantillons pour leur stockage à long terme ; — d'organiser la conservation des collections ; — d'effectuer leur classement et de les répertorier ; — de traiter les échantillons (ce qui les "valorise", l'échantillon lui-même, s'il est issu du corps humain, ne pouvant être vendu) ; — de les distribuer aux utilisateurs. Les associations de patients incitent leurs membres à donner des prélèvements pour la recherche. Certains CRB ont été mis en place avec l'aide ou sous l'impulsion d'associations de malades (Association Française contre la Myopathie, France Alzheimer, France Parkinson, Association Française de Recherche contre la Sclérose en Plaques, Connaître les Syndromes Cérébelleux, par exemple), de Fondations (Fondation pour la Recherche sur le Cerveau) ou d'organismes caritatifs (Rotary Club, par exemple).

Le rôle des CRB médicaux n'est pas limité à la recherche: le stockage prolongé de matériel biologique est de plus en plus utilisé dans un but de soin (par

exemple, dans le cas des tumeurs pour lesquelles la découverte de nouveaux marqueurs pourrait aider à des progrès dans le diagnostic, le pronostic et les choix thérapeutiques) ou de santé publique (conservation des différentes souches d'agents infectieux). Les règles de fonctionnement diffèrent, bien entendu, en fonction du but de la collection, par exemple pour décider du caractère nominatif ou non des spécimens conservés.

Il convient de distinguer les prélèvements et recherches sur la personne vivante et sur la personne décédée.

Personne vivante

Les prélèvements peuvent être à finalité seulement scientifique (et, dans ce cas, leur anonymisation est indispensable), ou être aussi à but diagnostique ou pronostique (conservation de prélèvements permettant de modifier le traitement d'une tumeur lors d'avancées scientifiques, par exemple). Le bilan des CRB collectant les produits biologiques de patients vivants comporte de nombreux éléments positifs, quelques années après leur mise en œuvre : création d'environ cent CRB/tumorothèques, dont vingt en cours de certification, bon niveau d'assurance qualité, adéquation des projets de recherche et des collections, impact positif sur la qualité de ces projets, création de réseaux efficaces. La possibilité d'utiliser des résidus opératoires inutiles au diagnostic pour des recherches, sauf en cas d'opposition exprimée par la personne après qu'elle a été clairement informée, a permis de nombreuses avancées scientifiques.

La réglementation concernant les recherches effectuées grâce aux prélèvements sur les patients vivants est cependant particulièrement compliquée, notamment par les multiples textes d'application qui se sont succédé et des difficultés persistent: absence de structure juridique simple du CRB, d'indicateurs de son efficacité, de définition nette de ses relations avec l'industrie pharmaceutique, de la possibilité pour le CRB de démarches concernant l'ensemble des collections qu'il gère ; clarification nécessaire des contraintes en matière de génétique et des responsabilités respectives du médecin préleveur et de l'institution qui déclare la collection ; absence de modèle de contrat pour toute cession de matériel, indiquant les fins précises et les limites d'utilisation du prélèvement (notamment sa cession à un tiers) et précisant le partage des bénéfices attendus. L'information du public en faveur du don d'éléments et produits du corps humain (Article L1211-3 du code de la santé publique modifié par la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 —art. 7 publiée au JORF du 7 août 2004) est permise, mais la publicité ne l'est pas. L'Agence de la biomédecine peut effectuer une promotion. Cette possibilité pourrait aussi être accordée aux CRB.

Personnes décédées

Les autopsies pratiquées à des fins juridiques (« médico-légales ») ou l'enseignement de l'anatomie humaine (« don du corps à la science ») ne seront pas abordées ici. La loi établit une distinction entre les prélèvements d'origine humaine à des fins thérapeutiques (greffes) ou scientifiques. Seuls les seconds (qui ne doivent en aucun cas porter concurrence aux greffes) seront considérés. Ils sont de deux types, à finalité diagnostique (autopsie médicale pour identifier les causes du décès) ou de recherche.

Les CRB collectant des prélèvements à visée de recherche pratiqués sur des personnes décédées sont actuellement peu nombreux (cinq à six au maximum ; deux ou trois en cours de certification) et leurs collections de tissus cryopréservés comportent peu de prélèvements utilisables provenant de patients bien étudiés et très peu de cas normaux de contrôle, pourtant indispensables.

Les tissus prélevés post-mortem sont cependant impérieusement nécessaires : la recherche post-génomique sur les organes inaccessibles à la biopsie effectuée du vivant du malade pour des raisons éthiques (cerveau, moelle épinière, cœur, pancréas...) est indispensable. On estime, par exemple, qu'en France 850 000 personnes étaient atteintes d'une démence en 2005 et qu'elles seront plus de 2 100 000 en 2040 si aucun traitement préventif ou curatif efficace n'est trouvé [6]. Les enjeux familiaux, sociaux, éthiques et financiers sont considérables. Les associations de malades incitent, ici encore, leurs membres — et des personnes normales à titre de témoins- à faire le don de leur cerveau pour la recherche. Certaines d'entre elles, telles France Alzheimer, France Parkinson, l'Association de Recherche sur la Sclérose en Plaques et Connaître les Syndromes Cérébelleux, ont créé, soutiennent et financent très largement le GIE NeuroCEB, seul réseau national collectant ces types de spécimens.

Les CRB consacrés au don de tissus ou d'organes prélevés post-mortem à des fins de recherche ont des difficultés de fonctionnement spécifiques qui viennent s'ajouter à celles déjà énumérées dans le cas des prélèvements effectués chez les personnes vivantes.

Elles tiennent en premier lieu au déclin général de l'autopsie en France, qui rend les donateurs potentiels extrêmement rares. Les raisons de cette désaffection sont multiples [7], mais il est possible de remédier à certaines d'entre elles et l'Académie nationale de médecine a déjà émis des recommandations sur ce sujet [8]. Il s'y ajoute :

- de nombreuses contraintes réglementaires concernant le prélèvement lors du décès, par exemple: l'exigence de la signature simultanée d'un certificat de décès et d'un constat de décès ; la consultation du registre national

informatisé des refus de prélèvement tenu par l'Agence de la biomédecine (article L 1243-3 du Code de la Santé Publique) et l'incertitude sur l'établissement hospitalier qui doit effectuer cette consultation en cas de transport inter-hospitalier du corps sans mise en bière ; la déclaration à l'Agence de la biomédecine du protocole auquel doit servir tout prélèvement préalablement à sa réalisation (matériellement impossible, car il dépend de l'autorisation donnée individuellement ou du témoignage des proches de la personne décédée) ;

- Les courts délais de transport de corps sans mise en bière de la personne qui a fait don de ses tissus pour la recherche autorisés par le Code des collectivités territoriales (24 ou 48 heures, fin de semaine ou jour férié compris) imposent :
 - soit de pratiquer le prélèvement à l'hôpital d'origine (qui ne dispose souvent pas des installations réglementaires),
 - soit, pour effectuer le prélèvement, d'effectuer le transport de corps vers un centre disposant de telles installations ; cela interdit souvent le retour du corps sans mise en bière vers l'hôpital d'origine et impose la mise en bière à distance du domicile du donneur, difficilement acceptée par la famille de la personne décédée.

Cela constitue un frein important au prélèvement ;

- la complexité du protocole imposé par le Code des collectivités territoriales pour le transport de corps sans mise en bière hors de la commune du décès : dans les cas où il est autorisé par le chef d'établissement si la personne décédée était hospitalisée, il s'effectue, après l'accord du maire, sous la surveillance des fonctionnaires désignés à l'article L. 2213-14. Au départ, ces fonctionnaires munissent le corps d'un bracelet d'identité plombé d'un modèle agréé par arrêté du ministre de l'intérieur. Ils apposent leur visa sur l'autorisation de transport de corps après y avoir mentionné l'heure de départ. A l'arrivée, ils vérifient l'état du bracelet plombé, se font présenter l'autorisation régulière de transport et y mentionnent l'heure d'arrivée. La pose du bracelet et l'apposition du sceau sur l'autorisation de transport ainsi que les vérifications à l'arrivée du corps ouvrent droit à vacation funéraire dans les conditions prévues aux articles R. 2213-53 et R. 2213-54. Celles-ci sont donc parfois réglées par le CRB ;
- l'aide réduite, car non rémunérable et statutairement très limitée, apportée par les agents des chambres mortuaires ou des laboratoires d'anatomie pathologique aux médecins pratiquant les prélèvements ;
- la raréfaction progressive des salles d'autopsie répondant aux normes réglementaires. On doit noter que l'autopsie est totalement à la charge de l'établissement hospitalier qui doit, de plus, financer les frais de transport de corps ;

- certaines dispositions, déjà difficiles à mettre en œuvre dans le cas d'une personne vivante, le deviennent encore plus dans celui d'une personne décédée ou ralentissent notablement les possibilités d'utilisation du don : par exemple, la modification du protocole de recherche en fonction de données scientifiques nouvelles, qui nécessite actuellement l'accord du patient ou, s'il ne peut être joint, l'avis d'un comité de protection des personnes, ou CPP (Article L1211-2 du Code de la santé publique), souvent long à obtenir ;
- Le recueil des données médicales concernant les patients ayant fait un don d'organe ou de tissu pour la recherche à un CRB se heurte encore à des difficultés. C'est le cas pour les patients atteints d'une maladie identifiée il y a plusieurs années, qui n'ont pas été examinés régulièrement depuis lors par un spécialiste. La transmission des données — parfois pauvres — par le médecin traitant au médecin coordonnateur du CRB, ou celle des données provenant du dernier spécialiste — souvent trop anciennes — se révèle difficile. Il en est de même pour ce qui concerne les dossiers d'hospitalisation. La solution qui consisterait à demander au futur donneur d'autoriser le médecin coordonnateur du CRB à organiser son examen régulier par un réseau de spécialistes en coordination avec son médecin traitant est en discussion avec le Conseil national de l'Ordre des médecins ;
- Dans le cas particulier des produits d'interruption thérapeutique de grossesse, l'autorisation de l'Agence de la biomédecine, qui doit consulter le Ministre de la recherche, est exigée, ce qui alourdit la procédure.

La législation actuelle présente donc des lacunes qui demandent à être comblées. A la longue liste d'exemples donnés, il est possible d'ajouter la lourdeur des opérations de déclaration en vue de l'autorisation des collections, des fichiers, des protocoles et de leurs modifications successives ou encore des transferts de produits biologiques humains, qui relèvent actuellement d'organismes différents : Agence de la biomédecine, Ministère de la recherche, Comité National Informatique et Libertés (CNIL), sans compter les indispensables avis des CPP. Les réglementations se sont récemment multipliées depuis la première révision des Lois de bioéthique et la parution de leurs textes d'application. Elles doivent être harmonisées avec les autres textes réglementaires relevant, par exemple, du Code civil, du Code des collectivités territoriales ou du Code du travail. L'une des dernières lois, adoptée le 22 Janvier 2009 par l'Assemblée nationale, simplifie la déclaration des collections d'échantillons biologiques et donne au CPP la responsabilité de décider de « la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collection », de leur conservation à l'issue de ces recherches et, en cas de changement substantiel de finalité de la collection, de se prononcer sur la validité du consentement initial donné. Les CPP étant, du fait de leur composition, essentiellement compétents en matière d'éthique, leurs décisions ne doivent être arrêtées qu'après avis du Conseil scientifique du CRB.

RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine recommande de :

• Définir le statut des CRB

- Il doit être **souple**, laissant, par exemple, le choix entre un organisme public exclusif ou tout autre statut permettant la coopération d'organismes publics, d'associations de malades et d'œuvres caritatives, à l'exclusion de partenaires industriels utilisant directement les dons de produits biologiques humains. **Il doit garantir l'autonomie des CRB et leur assurer les moyens nécessaires à l'exercice de leurs missions.** Le directeur d'un CRB responsable de produits issus du corps humain doit être un médecin, nommé par le Conseil d'Administration issu de l'ensemble des organismes associés. Le CRB doit être doté d'un conseil scientifique appréciant la pertinence des programmes de recherche auxquels les ressources biologiques qu'il doit recevoir, qu'il contient et qu'il distribue sont destinées.
- Il impose de **reconnaître et définir les métiers des CRB**, qui nécessitent des compétences spécifiques.
- Il doit **distinguer** nettement les CRB recueillant **des produits biologiques provenant de donneurs vivants** et ceux qui collectent des tissus ou des organes **de personnes décédées** (don pour la recherche post-mortem).

• Simplifier le fonctionnement des CRB

Quel que soit le type du CRB, il faut :

- lui donner **un interlocuteur administratif unique** (le « guichet unique ») pour toutes les opérations de déclaration des collections, des fichiers, des protocoles et de leurs modifications successives, de transferts de produits biologiques humains, actuellement effectuées auprès d'organismes différents..
- **élargir les conditions de consentement des patients ou de leurs mandataires** (en rendant plus systématique le recours à la « personne de confiance »). Les personnes qui le souhaitent doivent pouvoir effectuer un don pour la recherche sans spécificité, ou pour un domaine de recherche sans référence à un protocole particulier. Ceci permettrait, par exemple, de faciliter l'utilisation des échantillons après le décès du donneur.
- **Simplifier les démarches administratives**, dès lors que l'on dispose du consentement du patient ou de l'accord des familles. De même, les prélèvements chez des patients atteints de maladies rares doivent être permis, avec leur accord explicite, même en l'absence de protocole de recherche précis pour permettre la constitution d'une collection suffisante

pour initier une recherche spécifique ultérieure suscitée par l'évolution des connaissances ; c'est aussi le cas des personnes normales (témoins) ayant fait un don pour la recherche, dont les spécimens biologiques doivent pouvoir être utilisés, après accord explicite, dans tous les protocoles issus des spécimens du CRB.

- **Assouplir les formalités de cession** de matériel biologique entre équipes de recherche et tenir compte de la valorisation des échantillons en cas de cession à l'industrie pharmaceutique. La rémunération issue d'éventuels développements industriels doit également être prise en compte. A cet égard, un modèle de convention devrait être proposé.
- **Faciliter les études génétiques** en distinguant le génome tumoral, pour lequel tout type d'analyse doit pouvoir se faire sans autorisation spéciale, et le génome constitutionnel (recherche de mutations, analyse de polymorphismes et de microsatellites) ou, pour ce qui concerne la recherche d'association, en garantissant un anonymat qui préviendrait, par exemple, toute recherche illicite de paternité.
- **Permettre aux CRB** non seulement d'informer les patients et les personnes saines (servant de témoins), mais aussi **de promouvoir le don de spécimens biologiques pour la recherche.**

Pour ce qui concerne les CRB recueillant des dons post-mortem pour la recherche, il faut :

- **Organiser un recours plus systématique, et mieux organisé à l'échelon national, au don post-mortem pour la recherche** afin de constituer des collections suffisamment larges de matériel biologique, aujourd'hui seulement disponibles à l'étranger.
- **Reconnaître le métier d'« aide au prélèvement post-mortem »**, équivalent de l'assistant de recherche clinique, le « prosecteur » selon la dénomination anglo-saxonne ou canadienne, présent dans la majorité des pays, mais n'existant pas en France.
- **Simplifier les démarches administratives** dès lors qu'un consentement explicite de don a été obtenu, par exemple en augmentant les délais autorisés pour le transport de corps sans mise en bière.

Dans le cas particulier des produits d'interruption de grossesse, il faut :

- **Permettre toute recherche scientifique, après accord explicite de la mère et avis d'un conseil scientifique.**
- **Poursuivre le recensement précis, assorti d'indicateurs qualitatifs et quantitatifs, des CRB existants et favoriser leurs contacts avec leurs homologues européens.**

Liste des personnalités consultées

Professeur Charles Duyckaerts et Madame Marie-Claire Artaud (CRB du GH P-S) ; Docteur Bruno Clément (DR INSERM 620, Rennes, Président du Comité consultatif sur les centres de Ressources Biologiques de l'INSERM) et Professeur Anne Janin (Tumorotheque de l'Hôpital Saint-Louis) ; Professeur Emmanuel Hirsch (Directeur de l'espace éthique de l'AP-HP) ; Docteur Petitpré (Secrétaire Général de France Alzheimer) ; Monsieur Hovine (Président honoraire de France Parkinson) ; Docteur Safa Saker, Directrice du Généthon et Monsieur Stéphane Vasseur (Coordinateur du CRB de l'Institut de Myologie (AFM)) ; Monsieur Marc Dupont, Juriste, (Département des droits du patient, AP-HP) et Madame le Docteur Catherine Lassalle (LEEM).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BOUREL M., ARDAILLOU R. — Les Centres de Ressources biologiques dans les établissements de soin. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 186, 1551-1564.
- [2] Biological Resource Centres: underpinning the future of life sciences and Biotechnology. Paris: OECD, 2001.
- [3] Comité consultatif sur les ressources biologiques, Centres de Ressources Biologiques et Collections www.crbfrance.fr/front?controller=inserm
- [4] Arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier incluant le protocole relatif au prélèvement à des fins scientifiques d'organes, de cellules et de tissus issus du corps humain. Directives 2004/23/CE et 2006/86/CE non transcrites.
- [5] Norme AFNOR NF S96-900 : Qualité des centres de ressources biologiques (CRB) — Système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques d'origine humaine et microbienne du 01/07/2008.
- [6] GALLEZ C. — Rapport N° 2454 de l'office parlementaire d'évaluation des politiques de santé sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées déposé le 6 juillet 2005 <http://www.assemblee-nationale.fr/12/dossiers/alzheimer.asp>
- [7] HAUV J.J. — Les différentes variétés d'autopsie. Proposition pour un renouveau de l'autopsie médicale et scientifique. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 829-38.
- [8] Communiqué : A propos de l'autopsie. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2001, 185, 909-990.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 mars 2009, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

RAPPORT 09-07

au nom de la Commission II** (Thérapeutique — Médicament et Pharmacologie — Toxicologie)

Adapter et consolider les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique dans les études médicales

MOTS-CLÉS : PHARMACOLOGIE. THÉRAPEUTIQUE. ÉTUDES DE VALIDATION. FORMATION CONTINUE

Adapting and consolidating teaching in pharmacology and therapeutics for medical students

KEY WORDS (Index medicus) : PHARMACOLOGY. THERAPEUTICS. VALIDATION STUDIES. EDUCATION, CONTINUING.

Patrice QUENEAU * et Jean-Paul TILLEMENT *

RÉSUMÉ

L'insuffisance de formation des étudiants en médecine en Pharmacologie et en Thérapeutique a été dénoncée de façon répétée par l'Académie nationale de médecine. En particulier, Paul Lechat a proposé, dès 1993, que la thérapeutique médicamenteuse devienne un objectif institutionnel des études, que cet objectif soit atteint et vérifié par des validations spécifiques, que les futurs médecins soient capables de faire une lecture critique des publications de thérapeutique, enfin que le poids de la thérapeutique aux examens soit augmenté. Ces recommandations n'ont été prises en compte que partiellement. Les insuffisances de ces enseignements ont trois causes principales : des heures de cours trop limitées, l'absence de validation spécifique, un défaut de coordination entre les enseignements. Il est proposé de les coordonner de façon très étroite, d'identifier leurs objectifs, de les valider de façon autonome et d'introduire un pourcentage conséquent de questions

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constituée de : *Membres titulaires* : MM. BOUNHOURE, DARNIS, DELAVEAU, FOURNIER, GIROUD, JOLY, LE GALL J.Y., MENKÈS, NETTER, QUENEAU (Président), SASSARD, TILLEMENT (Secrétaire), HEMKER, SAFAVIAN. *Membres correspondants* : MM. BONTOUX, BOUVENOT, DELATOUR, FAUCON, GOULLÉ, IMBS, JAILLON, LHERMITTE, MASSON, MONTASTRUC, TRÈVES, VIGNERON.

de pharmaco-thérapeutique dans l'examen classant national. Il apparaît aussi qu'une mise à jour des connaissances est indispensable dans le cadre de la formation médicale continue. L'intégration nécessaire des structures françaises d'enseignement dans le cadre de la Communauté Européenne en trois étapes : licence, master et doctorat, offre la possibilité de mieux situer les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique dans le cursus des études médicales. Le contenu et la place des différentes interventions sont proposés dans ce nouveau cadre. L'Académie nationale de médecine recommande leur application.

SUMMARY

The French National Academy of Medicine has repeatedly underlined the inadequate training of medical students in pharmacology and therapeutics. In 1993, Paul Lechat proposed that drug therapy should become an institutional topic of medical teaching, that acquisitions be verified by specific examinations, and that future practitioners be trained to critically analyze the medical literature. These recommendations have only been partly taken into account, owing to an overburdened curriculum, the lack of specific validation, and poor coordination. It is now proposed to unite these two disciplines, to define their respective teaching programs, to validate them independently from other teaching topics, and to include significant questions on pharmacotherapeutics in the national medical graduation exams. Moreover, MDs should receive continuous training in these topics throughout their medical practice. The fact that the French medical teaching system must now comply with European Community recommendations offers the opportunity to integrate pharmacology and therapeutics into the three stages of the European program (bachelor's, master's and doctorate). The contents and respective places of the two topics in these new structures are described, as supported by the French National Academy of Medicine.

INTRODUCTION

Dès 1993, au nom de l'Académie nationale de médecine, Paul Lechat avait attiré l'attention sur « *la complexité croissante des méthodes de traitement et en particulier sur la difficulté d'une prescription correcte des médicaments* » [1]. Notre Compagnie avait adopté à l'unanimité le vœu proposé qui avait trois buts principaux :

- faire de l'enseignement de la thérapeutique médicamenteuse un objectif institutionnel prioritaire des études médicales,
- vérifier que cet objectif est bien atteint par une validation spécifique incluant les conduites à tenir en particulier en cas d'urgence,
- et initier les futurs médecins à la lecture critique des publications de thérapeutique. Il émettait en outre le vœu que « *le poids de la thérapeutique aux examens universitaires et au concours de l'internat soit augmenté* ».

Depuis lors, les pharmacologues et les thérapeutes ont souligné à maintes reprises l'urgente nécessité d'un enseignement « décent » de la pharmacothérapeutique pour les étudiants en médecine [2-6].

On peut aussi observer que, dans l'arrêté du 22 Septembre 2004 fixant la liste et la réglementation des diplômes d'études spécialisées de médecine, ni la pharmacologie, ni la thérapeutique ne sont proposées dans les formations spécialisées du troisième cycle des études médicales [7]. Il est donc clair que nos recommandations successives n'ont pas été entendues et qu'il importe de les renouveler. Cette nécessité est d'autant plus grande que la complexité des prescriptions des médicaments mais aussi d'autres traitements, n'a fait que croître depuis les premières mises en garde, notamment chez les personnes âgées recevant simultanément plusieurs médicaments et chez les malades à risque.

C'est la raison pour laquelle la Commission II a consacré l'essentiel de ses travaux pour l'année 2008 à la préparation de ce Rapport. Pour ce faire, elle a auditionné différents spécialistes enseignants de chaque discipline, des représentants d'étudiants et deux Présidents de la Conférence des Doyens (annexe I).

Un constat

De grandes différences entre les CHU

Une étude récente du SYNPEU [8] montre que les *volumes horaires* d'enseignement de la pharmacologie varient beaucoup selon les CHU, de 24 à 141 heures (cours). Il en est de même des objectifs d'enseignement [9]. On observe les mêmes différences en thérapeutique. Dans le module 11-1 de thérapeutique générale, le volume horaire consacré à la iatrogénie médicamenteuse et au bon usage des médicaments est très variable d'une faculté à une autre, allant de 0 à 8 h environ. On peut facilement en déduire que ces deux objectifs ne sont pas ou seulement partiellement atteints.

La *place* de ces enseignements dans le cursus des études médicales peut être aussi une raison de mauvais apprentissage. Il ne paraît pas souhaitable que ces deux disciplines soient enseignées trop tôt, alors que les étudiants n'ont pas le pré-requis biologique et pathologique nécessaire. La meilleure période semble être le début du deuxième cycle pour un enseignement de pharmacothérapeutique générale avec validation autonome, puis dans le cadre des enseignements coordonnés avec la clinique et les certificats intégrés. Dans ceux-ci, les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique sont rarement individualisés, faute de temps. Sans diminuer l'enseignement, essentiel, de la clinique, il apparaît que les progrès de la médecine et la complexité des traitements récents puissent justifier une augmentation des volumes d'enseignement.

Il faut observer enfin que dans quelques CHU, les enseignements des deux disciplines sont considérés comme adaptés et suffisants. Il s'agit toujours

d'enseignements ayant une place identifiée et significative, *soigneusement coordonnés*, la thérapeutique succédant à la pharmacologie après les descriptions cliniques. Ces exemples sont à suivre (annexes III, IV et V).

Des validations spécifiques insuffisantes

Seuls, les enseignements généraux sont réellement validés par des examens autonomes, parfois assortis d'une note éliminatoire. Dans les certificats intégrés, l'acquisition des grands principes de traitement est trop peu vérifiée. Cette situation s'aggrave dans l'examen classant national (ECN) où les questions portant sur les deux disciplines sont rares. Lorsqu'elles existent, elles sont facilement compensées par les autres questions. On ne peut reprocher à l'étudiant de ne travailler que ce qui a le plus de chance « de sortir à l'examen ». La solution est d'exiger :

- des validations spécifiques de pharmaco-thérapeutique tout au long du cursus,
- davantage de questions de pharmaco-thérapeutique à l'ECN.

Principales causes d'une formation insuffisante

Celles décrites précédemment sont toujours d'actualité ; d'autres s'y ajoutent.

L'insuffisance des heures d'enseignement

Les heures d'enseignement dévolues à la pharmacologie et à la thérapeutique générales varient beaucoup selon les Facultés de Médecine. Le plus souvent, elles ne sont pas suffisantes pour apprendre les bases théoriques des classes pharmacologiques. Dans les certificats intégrés, c'est généralement à la fin du cours de pathologie qu'en quelques minutes les médicaments utiles sont présentés.

Faute de temps, des classes pharmacologiques entières sont survolées sans être approfondies (vaccins, anticorps, anticancéreux, antiviraux, antibiotiques...). À titre d'exemple, les anti-infectieux dans leur ensemble, sont traités en moyenne en trois heures ! Les autres médicaments obtenus sans prescription, conseillés par le pharmacien ou proposés à l'automédication sont parfois évoqués, rarement traités, faute de temps. Là encore, leur connaissance par le praticien est pourtant indispensable car ils sont associés à ceux prescrits et source potentielle d'interactions, d'antagonismes ou de surdosages.

Les grands principes de stratégie thérapeutique sont eux aussi trop rapidement et incomplètement traités. Il en résulte un défaut de formation à la prescription qui conduira l'étudiant à ne retenir que des recettes sans avoir acquis les bases d'une thérapeutique rationnelle. Il ne saura pas comment faire une lecture critique des articles qui lui seront fournis. Il n'aura pas non plus la maîtrise des

méthodes d'évaluation du rapport coût-efficacité des médicaments qu'il aura à utiliser.

Les critiques des prescriptions

Les français sont parmi les plus grands consommateurs de médicaments. Ceux-ci sont le plus souvent prescrits, mettant alors en cause la pertinence de la prescription. Le mode de remboursement des médicaments a également et pendant longtemps favorisé la demande des malades à l'égard des prescripteurs. On invoque aussi la pression des laboratoires pharmaceutiques qui favorisent l'utilisation de leurs spécialités.

Or, le prescripteur n'est pas suffisamment préparé à une analyse objective de l'intérêt des médicaments dont il dispose. Ce constat est si vrai que la Haute Autorité de Santé (HAS) propose aujourd'hui pour bon nombre de pathologies, des schémas de conduite à tenir et de traitement. Ils seraient plus efficaces si l'enseignement initial avait été suffisant.

L'argument économique est également à retenir : la surconsommation de médicaments est source de gaspillage coûteux et de risques inutiles, diminuant leur *efficience*.

Les difficultés des enseignants

Ce sont celles que rencontrent tous ceux qui ont à enseigner des disciplines d'évolution rapide, avec changements radicaux de stratégie et émergence de nouveaux médicaments à intégrer sans délai dans la pratique quotidienne.

Le pharmacologue, qui enseigne un médicament précis à un instant donné, se pose la question de savoir s'il ne sera pas dépassé et remplacé quelques années plus tard. Il lui faut donc enseigner non seulement les médicaments qui existent mais aussi les moyens d'évaluer ceux qui n'existent pas encore et comment intégrer de nouveaux concepts. Il en résulte plusieurs objectifs d'enseignement : maîtriser ce qui existe, apprendre à s'auto-enseigner, faire l'analyse critique des informations nouvelles et se préparer à une formation continue efficace.

Le même constat est fait par le thérapeute qui, lui aussi, n'a en général pas le temps suffisant pour enseigner les bases du raisonnement thérapeutique, les stratégies d'intervention : médicales, chirurgicales, nutritionnelles....

Pour les deux disciplines, un enseignement cohérent requiert une partie théorique générale applicable directement aux moyens d'intervention actuels et à ceux qui se développeront ultérieurement.

Une autre difficulté majeure et commune aux deux disciplines résulte de l'absence de validation spécifique de leurs enseignements. Les étudiants ont une attitude pragmatique, privilégiant l'apprentissage de ce qui leur sera demandé :

- dans les certificats intégrés, où les questions qui portent sur les traitements sont rares et, le cas échéant, facilement compensées par celles portant sur la clinique,
- à l'ECN, souci majeur de l'étudiant, où les questions spécifiques de pharmacologie et/ou de thérapeutique sont peu nombreuses. Une solution simple serait d'intégrer dans l'ECN des questions portant exclusivement sur ces disciplines.

La tâche des enseignants ne peut se limiter au seul cursus des études. Elle est aussi de préparer à une formation continue appropriée.

Des propositions de mise à jour des enseignements de pharmacologie et de thérapeutique

Réviser en l'uniformisant l'organisation des enseignements de pharmacologie et de thérapeutique de telle sorte que ces enseignements soient coordonnés, harmonisés et insérés dans le cursus des études au terme d'une réflexion pédagogique commune. Les objectifs retenus sont proposés dans les annexes III, IV et V,

Valider ces enseignements :

- par des examens de pharmaco-thérapeutique autonomes en fin de chaque enseignement, ainsi que dans le cadre de chaque certificat intégré,
- par des questions spécifiques en proportion très significative lors de l'examen classant national (ECN). Les questions de pharmaco-thérapeutique, portant sur les indications et sur les risques des prescriptions, pourraient représenter au minimum un tiers de la totalité des épreuves,

Poursuivre ces enseignements au cours du troisième cycle sous forme de séminaires pharmaco-thérapeutiques consacrés au bon usage des médicaments et à la connaissance de leurs effets indésirables,

Consacrer une place suffisante dans la formation médicale continue à l'actualisation des stratégies thérapeutiques et aux nouveaux médicaments.

Une excellente opportunité : l'obligation d'adéquation des études aux normes européennes

L'enseignement de la médecine va devoir être dans un temps relativement court, adapté aux normes européennes, dans le système d'éducation en trois phases : licence, master (maîtrise) et doctorat (LMD). Ce peut être l'occasion de rééquilibrer le contenu de l'enseignement de la médecine en identifiant les

enseignements de pharmacologie et de thérapeutique spécialisés, en les validant séparément et en leur attribuant un poids raisonnable dans l'examen classant national.

Des possibilités d'intégration au système LMD (annexe II)

Dans la licence

L'enseignement, étalé sur trois ans, est commun aux futurs médecins, pharmaciens, chirurgiens dentistes, sages-femmes et indirectement à certaines professions paramédicales.

La première année (L1) comporte un tronc commun aux différents métiers : il inclut un enseignement d'initiation au médicament, à la pharmacologie, à la toxicologie (30 heures) et à la thérapeutique (6 heures). Il semble logique que les pharmacologues et les thérapeutes y interviennent, en tenant compte des pré-requis nécessaires (en particulier biochimiques, physiologiques, biophysiques).

Après le tronc commun, l'essentiel de l'enseignement de pharmacologie et de thérapeutique générales doit se situer idéalement dans les deux dernières années de licence (L2, L3). Les volumes horaires demandés sont de 30 heures pour la pharmacologie et de 10 heures pour la thérapeutique. Les premiers certificats intégrés sont enseignés en dernière année de licence et se poursuivent en master.

Dans les certificats intégrés

La proposition des deux disciplines est que leurs interventions soient identifiées, leurs contenus et leurs volumes horaires précisés. Les grandes classes pharmacologiques, les stratégies thérapeutiques y sont traitées. Leurs validations devraient être distinctes de celles de la clinique. L'évaluation du temps nécessaire pour enseigner la pharmacologie est de 70 heures, celle de la thérapeutique de 20 heures, réparties de façon variable selon les spécialités des enseignants de thérapeutique.

En fin d'étude des certificats intégrés

Un module de thérapeutique, éventuellement l'actuel module 11, intitulé : apprentissage de la prescription, doit permettre de faire la synthèse des différents enseignements et de vérifier les connaissances par un examen autonome de thérapeutique. Au début de ce module, un enseignement général est proposé portant sur l'automédication, l'observance des prescriptions, le rôle du terrain et le risque d'effets indésirables ; les volumes horaires globaux sont de 80 à 100 heures en moyenne, incluant les principales conduites à tenir et les prises en charge spécifiques, notamment chez les malades à risques, avec un contrôle final.

Deux modules pharmaco-thérapeutiques y sont associés, iatrogénie médicamenteuse et bon usage du médicament (BUM), avec des volumes horaires de 20 heures en moyenne et un contrôle final.

Dans le troisième cycle

L'apprentissage de la prescription serait poursuivi dans le troisième cycle, avec mise en situation progressive de responsabilité face à des situations cliniques complexes (malades à risques, polypathologie...). Cet enseignement peut prendre la forme de séminaires de pharmaco-thérapeutique organisés conjointement par les responsables des deux disciplines. Le thème de la iatrogénèse en est un exemple avec apprentissage de l'évaluation pratique du risque d'un traitement par rapport au bénéfice escompté dans un contexte polypathologique, la prise de mesures préventives pratiques, ainsi que le suivi du traitement, le dépistage et la prise en charge des accidents iatrogènes sur les plans médical, relationnel, réglementaire et médico-légal.

En cours d'exercice

La formation médicale continue en pharmaco-thérapeutique est essentielle, concernant notamment l'actualisation des stratégies thérapeutiques et le maniement pratique de nouveaux médicaments.

La complexité croissante des méthodes de traitement doit conduire à rechercher à mieux valoriser la complémentarité des compétences dans le domaine du médicament acquises par les pharmaciens et les médecins, ces derniers restant les seuls maîtres des stratégies thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LECHAT P. — Sur la formation initiale en thérapeutique médicamenteuse des étudiants en médecine. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1993, 177, 459.
- [2] QUENEAU P., BOUVENOT G., GRANDMOTTET P. — Formation initiale et continue. Plaidoyer pour une meilleure formation des médecins en thérapeutique. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998, 182, 7-19.
- [3] GIROUD J.P., BENOIST J.M., PRADALIER A. — La pharmacologie clinique, sa place dans les études médicales. *Thérapie*, 1991, 46, 265-267.
- [4] CAULIN CH., DANGOUMAU J., GIROUD J.P., NETTER P., QUENEAU P., MIGNON F. — L'enseignement de l'usage du médicament en thérapeutique. *Le Concours médical*, 1992, 12-12, 3693-3698.
- [5] Table ronde — Place et modalités de l'enseignement de la thérapeutique dans le cursus des études médicales. *Presse Med.*, 1999, 28, 1116-1120.
- [6] GIROUD J.P. — in Rapport d'information du Sénat, 8 juin 2006, 382, 300-310.

- [7] Arrêté du 22 septembre 2004 fixant la liste et la réglementation des diplômes d'études spécialisées de médecine. *Journal Officiel de la République Française*, 6 octobre 2004, 23.
- [8] Anonyme — Du bilan à la prospective pour une nouvelle étape dans le développement de la Pharmacologie Médicale, édition du Syndicat National des Pharmacologistes Hospitaliers et Universitaires, janvier 2006, 1-27.
- [9] JAILLON P. — Teaching basic and clinical pharmacology to medical students: a 2006 survey in French Schools of Medicine. *Thérapie*, 2006, 61, 439-446.

RECOMMANDATIONS

Les notions essentielles de Pharmacologie et de Thérapeutique ne sont plus enseignées efficacement dans les facultés de médecine, au détriment du bon usage des médicaments. Renouvelant l'appel qu'elle avait lancé dès 1993, l'Académie nationale de médecine émet les recommandations suivantes :

Réviser en l'uniformisant l'organisation des enseignements de pharmacologie et de thérapeutique de telle sorte que ces enseignements soient coordonnés et harmonisés au terme d'une réflexion pédagogique commune.

Valider ces enseignements

- par des examens de pharmaco-thérapeutique autonomes en fin de chaque enseignement, ainsi que dans le cadre de chaque certificat intégré,
- et par des questions spécifiques en proportion très significative lors de l'examen classant national (ECN).

Poursuivre ces enseignements au cours du troisième cycle sous forme de séminaires pharmaco-thérapeutiques consacrés au bon usage des médicaments et à la connaissance de leurs effets indésirables.

Consacrer une place suffisante dans la formation médicale continue à l'actualisation des stratégies thérapeutiques et aux nouveaux médicaments.

L'Académie constate que le projet de réforme européenne dite LMD est compatible avec ses recommandations. Des notions de pharmacologie, appuyées sur les disciplines biologiques et physiologiques, seraient incluses en licence (L1) dès l'initiation au médicament. Elles seraient développées en L3 à la faveur d'enseignements successifs de pharmacologie et de thérapeutique générales. Pharmacologie et thérapeutique spécialisées seraient enseignées et validées de façon autonome dans les certificats intégrés. L'apprentissage de la prescription serait poursuivi dans le troisième cycle.

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 mars 2009, a adopté le texte de ce rapport moins deux voix contre et quatorze abstentions.

*
* *

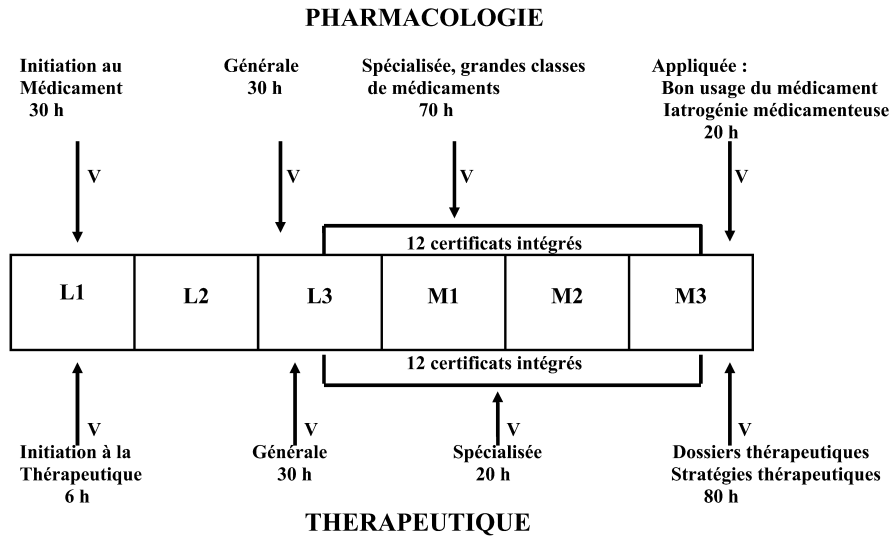
Annexe I

Liste des personnalités auditionnées

- Professeur Gilles Bouvenot, Président de la commission de transparence de la Haute autorité de santé, Président de la 48^{ème} Section du Conseil national des universités, Professeur de Thérapeutique, hopital Sainte-Marguerite, Marseille.
- Professeur Bernard Charpentier, Professeur de néphrologie, service de néphrologie, CHU Bicêtre, Paris. Ancien Président de la Conférence des Doyens
- Professeur Jean Doucet, Professeur de thérapeutique, service de médecine interne gériatrique, CHU de Rouen, Secrétaire de l'Association Pédagogique pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET)
- Professeur Pierre-Louis Druais, Professeur de médecine générale, Président du conseil national des généralistes Enseignants (Vincennes)
- Professeur Jean-Pierre Goullé, Professeur de Toxicologie, service de toxicologie, hopital du Havre.
- Professeur Patrick Hillon, Professeur de Thérapeutique, service d'hépatogastroentérologie, CHU de Dijon
- Professeur Patrick Jaillon, Professeur de Pharmacologie, service de pharmacologie, CHU Saint-Antoine, Président du syndicat des Pharmacologistes des Facultés de Médecine
- Professeur Pascale Jolliet, Professeur de Pharmacologie, service de pharmacologie clinique et institut de biologie, CHU de Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité à l'Agence du Médicament
- Professeur Claire Le Jeune, Professeur de Thérapeutique, service de médecine interne, CHU Hotel-Dieu, Paris, Vice- Présidente de l'Association Pédagogique pour l'enseignement de la Thérapeutique (APNET)
- Professeur Jean-Louis Montastruc, Professeur de Pharmacologie, service de pharmacologie clinique, CHU de Toulouse
- Professeur Christian Thuilliez, Professeur de Pharmacologie, service de pharmacologie, CHU de Rouen, Président de la conférence des Doyens des Facultés de Médecine

Annexe II

Organigramme proposé de l'enseignement de Pharmaco-Thérapeutique pour les 6 années d'études médicales dans le cadre de la réforme LMD.



Insertions possibles des enseignements de Pharmacologie et de Thérapeutique.
V = validation indépendante de chaque enseignement

*
* *

Ce rapport, dans son intégralité, peut être consulté sur le site :
www.academie-medecine.fr

RAPPORT 09-08

Au nom d'un groupe de travail de la Commission XVII (Éthique et Droit)

Le recours aux donneurs vivants en transplantation d'organes

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION. COLLECTE DE TISSUS ET D'ORGANES. DONNEUR VIVANT. BIOÉTHIQUE.

Recourse to living organ donors

KEYS-WORDS (Index medicus) : TRANSPLANTATION. TISSUE AND ORGAN HARVESTING. LIVING DONORS. BIOETHICS.

Yves CHAPUIS *

RÉSUMÉ

Afin de réduire l'écart entre la demande croissante et le nombre d'organes disponibles, des donneurs vivants (DV) peuvent être utilisés pour les greffes de rein, de foie, exceptionnellement de poumon. Cette ressource est soumise en France à des dispositions législatives, figurant sous les articles L.1231-1 et 1231-3 de la Loi du 6 Août 2004. Des indications chiffrées, issues du rapport de l'Agence de la Biomédecine pour l'année 2007, comparent le nombre de patients en attente de greffe selon l'origine des greffons (personnes en état de mort encéphalique, DV) et le nombre de greffes réalisées. Une attention particulière est apportée à l'analyse des risques et des bénéfices en jeu pour le donneur vivant d'un côté et le receveur de l'autre. La situation apparaît très différente selon les organes. En matière de greffe rénale le risque de mortalité est de 0,03 %, celui de complications opératoires et post-opératoires est assez rare, l'avenir de la fonction du rein restant peu compromis. Le bénéfice pour le receveur est indéniable. Pour le foie au contraire, mis à part la lobectomie gauche destinée à un receveur enfant, l'hépatectomie droite seule capable d'apporter chez l'adulte une masse fonctionnelle suffisante est à l'origine d'une mortalité voisine de 0,5 % et d'une morbidité non négligeable. Indépendamment de ces risques, il est fait état d'enquêtes approfondies destinées à évaluer à distance les conséquences du don au plan psychologique, affectif, physique et socio-professionnel. Ceci conduit à mettre l'accent sur l'importance de

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** *Constitué de* : M^{mes} Adolphe, Marcelli, MM. Cabrol, Chapuis (Rapporteur), Dubouset, Hureau, Launois, Le Gall, Logeais, Mantz, Sraer.

l'information initiale, la nécessité d'une prise en charge psychologique, le rôle déterminant que les Comités d'experts jouent dans ce parcours. La délicate question d'un préjudice tardif chez le donneur est examinée et une solution proposée. Enfin sont abordées les questions du don croisé, du don altruiste, des dérives et du tourisme de transplantation.

SUMMARY

Recourse to living donors is legal in France for kidney, liver and, in some circumstances, lung transplantation. In 2007 the French Biomedicines Agency published data on the number of patients awaiting transplantation and the number of transplants actually performed, according to the origin of the graft (living/cadaveric donor). The risks for both the living donor and the recipient seem to vary widely according to the organ. The risk of death for living kidney donors is 0.03 % ; peri- and post-operative complications are rare and renal function is barely affected. The benefits for the recipient are obvious. In contrast, with the exception of left liver lobectomy for a child recipient, right lobectomy — the only way of obtaining enough functional tissue — is fatal in 0.5 % of cases and carries significant morbidity. Surveys of the psychological, affective, physical and socio-professional consequences of live donation underline the importance of predonation information and psychological aftercare, and the decisive role of expert committees. The authors discuss the question of donor compensation, as well as the specific implications of crossed donation, altruistic donation, abuses and “transplant tourism”.

INTRODUCTION

Au cours des vingt-cinq dernières années, la transplantation d'organes s'est fortement développée en Europe et dans le reste du monde. Ce développement s'est accompagné d'un écart croissant entre le nombre des indications et celui des organes disponibles en dépit des mesures préconisées pour réduire cet écart [1, 2]. Le recours à un **donneur vivant** constitue pour des organes tels le rein, le foie, voire le poumon, une ressource susceptible de le limiter. Si la recherche d'une meilleure adéquation entre le besoin et l'offre d'organes est un impératif indiscutable, le recours aux donneurs vivants impose une réflexion éthique approfondie.

Cette réflexion paraît d'autant plus opportune que le don d'organes et les questions qu'il suscite (anonymat, gratuité, cercle des donneurs, consentement, etc.) s'inscrivent dans le titre III de la loi de bioéthique dont la révision est prévue en 2010. Elle doit être guidée par les repères fondamentaux que sont : la question de la bienfaisance (le don est-il bénéfique au receveur), celle de la non malfaisance (quel risque fait-on courir au donneur), celle de l'autonomie (donneur et receveur sont-ils libres), celle de l'équité, avec la délicate question de la gratuité du don, de la réparation d'un éventuel préjudice à court et à long terme, enfin celle des dérives possibles (commercialisation des organes et de certains éléments du corps humain).

Quelques repères

Le rapport d'activité de l'Agence de la Biomédecine pour l'année 2007 [3] permet de prendre la mesure de l'enjeu dans notre pays.

En 2007, 12 787 patients étaient en attente d'une greffe d'organes (rein, foie, cœur, cœur-poumon, poumon, pancréas, intestin) ; 4 666 d'entre eux ont pu être greffés à partir de 1 601 personnes en état de mort encéphalique (PEME), soit 36,4 % des patients. Parmi les donneurs potentiels recensés, 10,5 % ne pouvaient être prélevés en raison de contre-indications médicales, 28 % faisaient l'objet d'un refus de prélèvement. Ce taux de prélèvement, en progression régulière, mais encore insuffisant, place pourtant la France en deuxième position dans le monde (24,7 pmh), derrière l'Espagne (33,8 pmh) et devant les USA (22,6 pmh).

Cette pénurie n'a pas les mêmes conséquences selon les organes. S'agissant du **rein**, sur 6 181 patients en liste d'attente, 2 911 ont pu être greffés ; 50 %, soit environ 3 000 d'entre eux, sont donc restés en dialyse. La part prise par la greffe d'un rein provenant d'un donneur vivant était de 8 % (235 patients), en progression par rapport à 1998 (4,4 %), mais en légère diminution par rapport à 2006 (9 %). Cette proportion reste faible si on la compare à celle des USA où elle atteint 40 %, mais elle est proche de celle d'autres pays européens, à l'exception de la Suisse et des pays du Nord de l'Europe (Norvège, Suède, Danemark, Pays-Bas).

Pour le **foie**, l'écart entre besoin et offre est moins accentué, mais les situations individuelles revêtent, en l'absence de « foie artificiel », une particulière acuité. Ainsi, en 2007 parmi 1 887 patients (adultes et enfants) en liste d'attente, 1 061 ont pu être greffés. Dix huit, soit 1,7 % des greffes l'étaient à partir de donneurs vivants : 9 greffes chez l'enfant et 9 chez l'adulte (en 2006 : 36 greffes soit 3,5 %). Sur le plan européen, la France se situe derrière l'Allemagne (12,5 %) et la Belgique (10 %), mais au même niveau que les USA.

La **greffe pulmonaire**, dernière éventualité de recours possible au donneur vivant, est si exceptionnelle que nous ne ferons qu'évoquer sa possibilité.

L'encadrement réglementaire du don d'organes à partir de donneurs vivants.

Le prélèvement d'organes sur une personne vivante est soumis en France, outre les règles qui s'appliquent à la greffe de tissus et d'organes, aux dispositions prévues par les articles L.1231-1 et L.1231-3 de la Loi de Bioéthique du 6 Août 2004 [4]. Elle est le résultat d'un long travail législatif (1976, 1994, 1999 enfin 2004) qui a cherché à concilier le principe de l'inviolabilité du corps humain et l'exception médicale, en somme une confron-

tation du droit et du besoin thérapeutique [5]. Remarquons ici que si le principe de gratuité du don est affirmé, celui de l'anonymat disparaît.

Les points forts de la loi sont les suivants :

Don possible à l'intérieur d'un cercle familial élargi (c'est-à-dire père, mère, grands-parents, enfants, frère-sœur, oncle, tante, cousins germains, conjoint d'un des parents, personne justifiant de plus de deux ans de vie commune).

Au terme d'une relation avec l'équipe médico-chirurgicale en charge du receveur et de l'option prise du recours à un vivant apparenté à la suite de la décision du donneur, entretien du donneur avec un comité d'experts de cinq membres, trois médecins, un psychologue qualifié, une personnalité qualifiée, la désignation des experts étant adaptée lorsque le don concerne un mineur. Ce Comité a pour mission d'évaluer la personnalité du donneur, ses motivations, de s'assurer de la qualité de l'information qui lui a été apportée, et s'il le juge nécessaire, de prendre connaissance des informations d'ordre médical relatives à la greffe.

Expression du consentement devant le Président du Tribunal de grande instance du lieu de domicile.

Avis définitif du Comité d'experts sous forme d'un accord ou d'un refus qui n'a pas à être motivé. Toutefois si les donneurs sont le père ou la mère, l'autorisation du comité n'est pas requise, sauf si le magistrat chargé de recueillir le consentement l'estime nécessaire.

Il faut souligner que cet encadrement réglementaire surveillé par une autorité nationale, l'Agence de la Biomédecine, placée sous le contrôle du Ministère de la Santé, donne à la France un dispositif exemplaire dans le contexte international.

Analyse des risques et des bénéfices de la greffe à partir de donneurs vivants.

Le recours à un donneur vivant, c'est-à-dire à un acte agressif délibéré sur un sujet en bonne santé, notion qui contrevient à la règle médicale du « *primum non nocere* », n'est justifié que si le risque opératoire, les éventuelles séquelles physiques et/ou psychologiques pour le donneur sont acceptables, et si le bénéfice pour le receveur est réel.

Ces risques sont très différents selon les organes greffés.

En matière de greffe rénale, les risques et inconvénients pour le donneur, ont fait l'objet en France de plusieurs publications [6, 7], informations auxquelles se sont ajoutées les données rapportées par les personnalités entendues par le groupe de travail.

La mortalité est estimée à 0,03 %, presque toujours en relation avec une hémorragie due à un lâchage des ligatures sur le pédicule vasculaire rénal.

Les complications liées au prélèvement qui ressortent d'une enquête récente de l'Agence de la Biomédecine [8] (267 donneurs avec pour bénéficiaires 16 enfants et 251 adultes ; greffes réalisées par trente équipes sur une période allant du 01/05/04 au 31/09/05) sont les suivantes : absence de mortalité ; complication per-opératoire observée chez 4,3 % des donneurs principalement sous forme d'hémorragie nécessitant trois fois une transfusion et une fois une splénectomie. Quatre vingt-sept, soit 34 % des donneurs ont présenté au moins une complication post-opératoire. La gravité de ces complications était modérée chez 29 % des donneurs (surtout des douleurs pariétales), sérieuses chez 10 % (infections urinaires, de paroi ou autre, hémorragie temporaire, phlébites et complications pleuro-pulmonaires) sévères, chez 3 % (une embolie pulmonaire, et 4 réinterventions d'hémostase). La fréquence des complications pariétales immédiates ou à distance montre l'intérêt de la voie vidéo-endoscopique, qui en revanche a ses risques propres et sollicite des opérateurs entraînés.

À long terme (dix à vingt ans), indépendamment d'une hypertrophie rénale compensatrice observée chez 10 à 20 % des donneurs, — une albuminurie isolée, — chez les donneurs de plus de 50 ans, une fréquence d'hypertension artérielle sensiblement plus élevée que dans la population générale, la durée moyenne de vie est comparable à la population témoin [6, 7]. Le risque majeur est la perte accidentelle du rein ou la survenue d'une tumeur sur le rein restant. Dans ce cas une exérèse partielle reste possible [9].

La qualité de vie du donneur après le don a fait l'objet d'enquêtes, aussi bien en France qu'à l'étranger, dont les résultats restent parcellaires. Cependant une étude américaine a montré que 97 % parmi cent donneurs s'estimaient en bonne santé sur le plan physique, psychique et social dix ans après le don. Avec le recul, 87 % déclaraient ne pas regretter cet acte que la greffe ait échoué ou réussi.

Il convient cependant de ne pas méconnaître les répercussions surtout psychologiques que d'autres enquêtes font ressortir et qui rendent nécessaire, à l'instar des évaluations récentes conduites en matière de greffe de foie, une attention particulière à cet aspect du don. Le suivi à long terme est donc préconisé en sachant que chez certains sujets qui se voient « entrer dans la maladie » les effets peuvent être négatifs. La création d'un registre des donneurs a donc été recommandée [4], en France l'Agence de la Biomédecine l'a mis en application dès 2004.

Concernant **le receveur** un échec de la greffe est noté chez 2,3 % d'entre eux. Ce risque est particulièrement sensible chez les sujets hyperimmunisés, qu'il est cependant possible de préparer à la greffe. La survie à court, moyen et long terme est meilleure qu'avec un rein d'origine cadavérique. Ainsi à dix ans elle est de 77 % contre 63 % [8]. A cinq ans elle est de 87,9 % et même de 100 % en cas de germains identiques (quatre antigènes HLA et deux antigènes DR en

commun) contre 79,7 % pour les reins en provenance d'une personne en état de mort encéphalique (PEME) [7].

Si la fin des contraintes de la dialyse tri-hebdomadaire avec ses risques de constitution à la longue d'altérations tissulaires notamment artérielles est déjà un avantage, l'effet favorable d'une ischémie écourtée (en moyenne de deux à six heures contre une durée moyenne de vingt à vingt-quatre heures pour les reins d'origine cadavérique), une compatibilité tissulaire mieux adaptée sont de précieux avantages. Sinon chez les receveurs hyperimmunisés la connaissance des partenaires permet aujourd'hui soit par recours à l'administration d'immunoglobuline spécifique, soit par extraction d'anticorps anti A, B ou O d'obtenir de meilleures conditions d'acceptation du greffon.

Ajoutons deux autres avantages : pour le receveur, l'obtention d'un greffon provenant d'un sujet dont les fonctions rénales ont été explorées, pour les équipes de transplantation la possibilité de programmation des actes opératoires couplés avec le concours des chirurgiens les mieux entraînés.

Le don d'une partie du foie, se présente sous un aspect différent [11]. L'hépatectomie partielle, quelle que soit son étendue, est un geste complexe. Au minimum, il s'agit de *l'ablation du lobe gauche* (segments II et III) soit 200 à 300 g de parenchyme, prélevé avec l'artère hépatique gauche, la branche gauche de la veine porte, la veine sus hépatique gauche. L'opération est conduite par laparotomie ou comme cela a été récemment réalisé par vidéo-endoscopie. Le bénéficiaire est généralement un enfant.

Lorsque le receveur est un adulte, la masse de parenchyme nécessaire est plus importante. Il faut recourir à une *hépatectomie droite*, (segment IV, V, VI, VII) en trouvant entre la masse enlevée nécessaire au receveur et le foie restant du donneur un juste équilibre qui repose sur des explorations pré-opératoires biologiques et radiologiques approfondies. On admet que la masse hépatique laissée en place chez le donneur doit correspondre à 30 % de la masse totale avec bien entendu préservation de son drainage veineux. Il peut être compromis lorsque la veine sus-hépatique médiane participe au drainage du foie prélevé. Le défaut de drainage du foie restant peut alors entraîner une insuffisance hépatique transitoire.

Chez le donneur, la régénération du foie, débute rapidement dès le dixième jour pour reconstituer progressivement près de 90 % de la masse hépatique initiale, la récupération fonctionnelle étant plus lente. A noter que l'organisation cellulaire du foie régénéré ne comporte pas les structures vasculo-biliaires et la voie biliaire est dépourvue du réservoir vésiculaire.

Cet aperçu d'ordre technique est nécessaire à la perception du risque encouru par **le donneur** en terme de mortalité et de morbidité et de sa variabilité selon le type d'hépatectomie, lobectomie gauche ou hépatectomie droite.

Après hépatectomie droite, la **mortalité** selon les Centres va de 0,2 à 2 % avec pour cause principale l'insuffisance hépatique post-opératoire. La Conférence

de Vancouver (septembre 2005), la chiffre à 0,5 % après hépatectomie droite et 0,1 % après lobectomie gauche. Aux USA ce risque est évalué entre 0,3 et 1 %. En Europe il est de 0,5 %, proportion ne tenant pas compte de deux suicides. En France où depuis 1993 à ce jour près de 460 greffes à partir de donneurs vivants ont été réalisées on compte deux décès, l'un en octobre 2000, l'autre en juillet 2007 (0,43 %).

D'après la littérature la fréquence des **complications** est comprise entre 20 et 40 %. Dans l'immédiat, outre le besoin de transfusion (2 %), on déplore des fuites biliaires (6 %), des infections locales ou pleuro-pulmonaires (6 %) et surtout une insuffisance hépatique transitoire liée à l'inadaptation du foie restant. Secondairement, indépendamment des complications pariétales (douleurs, éventration) des lésions peropératoires de la voie biliaire suivies de réparation peuvent conduire à des fistules biliaires, des sténoses, source de réintervention. Pour une lobectomie gauche la morbidité est de 10 %

Le suivi entrepris par l'Agence de la Biomédecine à partir de mai 2004, sur une période de dix-sept mois, concernant 72 donneurs, 19 bénéficiaires étant des enfants, 53 des adultes fait apparaître un taux de complications, toute gravité confondue de 51,5 %. Ces complications classées en quatre grades selon une norme internationale sont jugées sévères dans 15 % des cas, source de réintervention, d'hospitalisation prolongée avec toutes les conséquences que cela comporte selon le statut social.

Ces risques sont à mettre en balance avec les résultats obtenus chez **le receveur**.

Chez l'enfant, où le donneur est essentiellement le père ou la mère, éventuellement un grand parent, le bénéfice est certain puisque le taux de survie à cinq ans et dix ans est supérieur à 80 %, meilleur que celui obtenu à partir d'un foie total provenant d'une personne en état de mort encéphalique (PEME), ou d'un transplant obtenu par bipartition. En revanche chez l'adulte le transplant, pour assumer d'emblée les fonctions hépatiques vitales, doit respecter un rapport volume-masse corporelle au moins égal à 0,8 %, et bénéficier d'un excellent drainage veineux sus-hépatique pour ne pas être le siège d'un engorgement lié à un hyperdébit de sang portal aboutissant au syndrome dit « small for size ». Les complications post-opératoires, à type de fuite biliaire notamment, sont plus fréquentes et surtout les taux de survie à cinq ans moins satisfaisants qu'après bipartition ou foie total provenant d'une PEME.

2.3. La greffe pulmonaire fait exceptionnellement appel à un donneur vivant. Les bénéficiaires sont en majorité des enfants ou des adultes jeunes atteints de fibrose pulmonaire ou de mucoviscidose. Cette greffe nécessite deux lobes pulmonaires avec pour corollaire le recours à deux donneurs. Le petit nombre de cas en France, sept, n'autorise pas de conclusion en terme de durée de survie chez le receveur.

Aspects éthiques psychologiques et sociaux

Quel que soit l'organe, les risques physiques encourus par le donneur, et les résultats observés sur la survie du receveur ne peuvent être, en la matière, les seuls repères intervenant dans la revue critique des résultats du recours au donneur vivant. D'un point de vue éthique le principe de non-malfaisance est contraire au recours au don du vivant. A l'opposé on peut avancer que sauver une vie par un don d'un élément du corps est un acte d'une grande portée morale. Un tel débat n'est pas l'objet de ce rapport qui a pour but de prendre en compte la réalité de cette pratique dans notre pays.

S'agissant du **rein**, le recours au donneur vivant tel qu'il ressort de l'analyse bénéfice-risque apparaît comme une voie que plusieurs Centres spécialisés ont développé (en France elle concerne 50 % d'entre eux), 5 équipes réalisant 55 % des greffes de ce type [7]. Toutefois, pour plusieurs transplantateurs cette voie devrait rester exceptionnelle afin de ne pas apparaître comme une solution susceptible de freiner les prélèvements sur cadavre, mises à part les situations où le bénéficiaire est un enfant.

Pour la **greffe de foie** on voit s'exprimer en France une certaine réticence [13-15]. Le fait marquant vient d'enquêtes approfondies, sur une période prolongée, chez les donneurs de foie afin de rechercher les séquelles physiques, psychologiques, socio-professionnelles, familiales liées au don. Ces travaux ont mis en relief la complexité du don tel qu'il peut être vécu par les protagonistes [16-18].

En effet, quel que soit l'organe, tout peut être simple : tenter de sauver la vie d'un proche avec une telle détermination que des témoignages rapportés par des transplantateurs font ressortir une acceptation de risque de mort à la suite du prélèvement, trouver là l'occasion de réparer une injustice, en faire une obligation morale, la source d'une valorisation de soi, répondre à un élan naturel qui s'apparente au patriotisme, accentuer par là l'intensité de la relation avec le receveur, tels sont les sentiments qui s'expriment chez de nombreux donneurs, aussi bien au moment de la décision que longtemps après.

En revanche le tableau peut être très différent. Cela ressort en particulier des deux études sus citées [16, 17] l'une conduite auprès de vingt donneurs ou donneuses de foie avec un recul moyen de deux ans, l'autre auprès de 46 d'entre eux au moment du bilan jusqu'à sept ans après le don.

Reproche d'une information initiale incomplète, sentiment de n'avoir pas fait l'objet d'une attention suffisante contrairement à l'attitude affichée auprès du receveur par les professionnels, souffrance physique découverte et mal assumée voire amplifiée, bascule, à la faveur d'un choix délibéré et mal mesuré, dans un état pathologique dont le témoin est l'hospitalisation et les examens qui l'accompagnent, changement relationnel avec l'entourage, éloi-

gnement affectif voire conflit avec le receveur sont parmi des découvertes insoupçonnées. On voit ainsi le psychologue « constater chez certains (es), le passage de la logique de l'évidence, de la profession de foi dans le discours médical à la maladie du don, à ses effets secondaires, à l'expression du désaveu, aux déceptions familiales et à cette question, comment faire en sorte que le consentement soit libre et éclairé ? » [17].

Une même disparité dans les réactions se retrouve chez les receveurs adultes (les seuls consultés) entre reconnaissance et satisfaction chez la plupart, amertume, déception, indifférence chez quelques uns.

L'atmosphère est totalement différente dans les familles où l'enfant a été l'objet d'un don maternel ou paternel, bien que les pédo-psychiatres mettent en relief quelques situations tendues et conflictuelles liées à l'acceptation difficile du passage de l'état de la maladie initiale à une autre forme de maladie.

Parmi les questions soulevées par une des études [16], la marge de liberté de choix des protagonistes, donneurs, receveurs, professionnels est évoquée et dans certains cas considérée comme problématique en raison des multiples interférences culturelles, familiales, éducatives qui cernent les acteurs. De surcroît, des pressions matérielles, financières, sont quelquefois retrouvées ou avouées. On voit ainsi apparaître la possible ambiguïté du don dont les dimensions peuvent varier d'un simple échange de reconnaissance au commerce dont la réalité s'affirme dans certains pays.

Une autre difficulté est soulevée par les donneurs vivants non résidents (17 % en Ile-de-France) qui ne bénéficient d'aucune prise en charge et qui de surcroît peuvent venir de pays dépourvus de moyens spécifiques de suivi.

Tout ceci met en relief l'importance que revêt avant la décision finale du donneur l'intervention d'un tiers qui, indépendant de l'équipe de transplantation en charge de l'indication et des actes techniques, des personnes concernés donneur et receveur, réalise une étude approfondie de tous les facteurs en jeu afin de juger de la liberté du choix, de la capacité à l'assumer aussi bien en terme de souffrance physique que morale, sociale, professionnelle dans l'immédiat et secondairement. C'est pourquoi la loi française a prévu l'intervention d'un Comité d'experts dont l'avis est déterminant.

Les Comités d'experts dits encore Comités donneurs vivants

Leur intervention est naturellement précédée d'une information sur la possibilité du don. Sa tonalité a été parfaitement analysée [6, 19] et traduite par deux acteurs de la greffe [20]. L'essentiel pour les médecins est de recourir à une information prudente, ne dissimulant pas une possibilité thérapeutique en évitant toute incitation forte ou à l'opposé en gardant le silence.

Neuf Comités ont été mis en place : huit en France métropolitaine, un pour l'Outre-mer. Le fonctionnement des Comités comporte les étapes suivantes :

— Une première étape à caractère essentiellement médical : prise de connaissance du dossier donneur-receveur (indication, caractère exhaustif des explorations pré-opératoires, etc.) vérification que l'état de santé du donneur et de l'organe concerné est bien compatible avec le don. — Une seconde étape s'assure en particulier de la solidité, du désintéressement de la motivation, de la qualité de l'information préalable, de son degré de perception, de la capacité personnelle à affronter les étapes du prélèvement et de la greffe, du contexte social et familial, enfin de la gratuité du don. On voit que le rôle d'évaluation médicale que le législateur assignait à l'origine aux Comités dépasse largement ce cadre pour combler le vide qui s'instaurerait sinon avant l'intervention du juge dont la mission est de s'assurer que le consentement est libre et éclairé. En 2007 les Comités ont auditionné 285 donneurs (rein 266, foie 19), 281 autorisations ont été délivrées.

Sans doute après la phase souvent lourde des explorations préalables, l'entretien est-il pour le donneur une contrainte supplémentaire, un allongement des délais entre l'heure d'acceptation initiale et la transplantation, un sujet d'irritation pour les équipes de transplantation ayant à fournir un dossier documenté.

C'est cependant un préalable indispensable pour s'assurer que l'étape initiale à la charge de l'équipe de transplantation a été complète et parfaitement claire, sans conditionnement subreptice, que des tiers en relation avec l'équipe responsable (personne compétente en éthique, psychologue) sont bien intervenus, qu'aucun aspect concernant les conséquences familiales, financières, sociales pour le donneur n'a été négligé, y compris les questions patrimoniales, la qualité de la couverture sociale complémentaire indépendamment des informations relatives au risque physique. À cet égard il faut souligner la qualité des documents écrits remis aux donneurs par l'Agence de la Biomédecine selon le type de don dans lesquels aucune des questions n'est négligée [12]. Parmi les situations à considérer figurent celles de donneurs étrangers en faveur de proches vivants sur notre territoire, et pour lesquels aucune garantie de surveillance médicale adaptée n'apparaît dans leur pays de retour.

Comme le souligne un membre de Comité Donneurs Vivants [20], la procédure est lourde, délicate, et surtout sa chronologie est sujette à question puisque le Comité se situe, avant la rencontre du juge, puis émet quel que soit le résultat de cette rencontre, un avis définitif. « Qui alors doit informer le donneur, par quel moyen, dans quel contexte ? Comment communiquer un avis défavorable à l'équipe de greffe si le refus n'est pas motivé au risque de créer une incommunicabilité préjudiciable au fonctionnement même des Comités ? ». Faut-il dans le cadre des événements introduire plus tôt cet avis afin d'éviter à tous les acteurs un si long cheminement ?

Prise en charge financière du donneur, indemnisation des préjudices.

La loi de bioéthique d'août 2004 dans son article L.1211-4 précise les caractéristiques de la prise en charge que l'on peut résumer de la manière suivante : *L'établissement de santé chargé d'effectuer le prélèvement prend en charge l'ensemble des dépenses liées au don dans le cadre d'un prélèvement sur un donneur vivant. Cette prise en charge couvre tous les examens médicaux, les analyses visant à assurer la sécurité du donneur et du receveur, les frais de déplacement et d'hébergement. Une indemnité pour perte de rémunération est également prévue. Ces frais sont pris en charge que la greffe ait lieu ou non, et même si le donneur n'est pas retenu pour le don. Dans l'éventualité où le donneur n'est pas en état de reprendre son travail à la sortie de l'hôpital, il est placé en arrêt maladie. A ce titre il est soumis au régime normal de prise en charge de la Sécurité sociale.*

En réalité, la relation entre les Etablissements et les Caisses d'assurance maladie est compliquée par la règle de l'anonymat qui intervient entre ces deux entités administratives, source de retard et de difficulté de gestion. D'autre part la perte de rémunération est indemnisée dans la limite d'un plafond et les délais de remboursement sont parfois très longs. Surtout il peut arriver que dans la suite de la prise en charge initiale apparaissent ou se confirment des préjudices physiques ou psychologiques à l'origine de difficultés professionnelles.

Dans ces cas d'ailleurs rares, on peut suggérer que par un amendement à la Loi de Bioéthique les préjudices soient pris en charge par la solidarité nationale, dans le cadre de l'ONIAM.

Enfin il conviendrait que l'altération de l'intégrité corporelle liée au don n'interdise pas au donneur l'accès ou la couverture assurantielle à laquelle il peut vouloir recourir.

Les questions en suspens : extension des possibilités de don, don croisé, don altruiste, dérivés.

L'élargissement de la possibilité du don à l'ensemble de la famille génétique, ou encore à des proches sans lien génétique pourrait-il être envisagée ? A l'inverse ne faut-il pas écarter le recours à des enfants ou à de jeunes adultes en faveur des parents ? Telles sont les questions vers lesquelles engage cette réflexion, sans perdre de vue que toute démarche en faveur du don de vivant est de nature à affaiblir le don post-mortem.

Face au manque d'organe et à l'avantage que présente un appariement optimum donneur-receveur, le **don croisé** entre deux couples donneur-receveur A et B, où le donneur A donne au receveur B et inversement, a été envisagé, ce qui signifie une sortie du cadre familial tel que le définit la Loi

actuelle. En revanche, la perspective d'un meilleur appariement donneur-receveur est à prendre en compte. Cette opportunité doit faire l'objet d'une réflexion spécifique et ne peut-être a priori écartée.

Le don altruiste, qu'il concerne la greffe de rein, de foie ou de poumon, interdit en France par le Code Civil, n'est accepté que dans quelques pays où sa pratique est encadrée (USA, Canada, Grande-Bretagne). Quand on mesure les difficultés à surmonter par le don intra-familial, on redoute le risque de dérives auquel le don altruiste pourrait conduire, une telle perspective ne peut être retenue par l'Académie nationale de médecine, même si cette éventualité est conforme au principe de solidarité.

Le trafic d'organes et le tourisme de transplantation sont une réalité. En France, dès 2002 le Groupe de Réflexions Ethiques sur les Transplantations d'Organes (GRET) [24] s'en était préoccupé. Les organismes internationaux ONU, OMS, UNICEF se sont à leur tour impliqués.

Le protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme crée un dispositif juridique qui met les pays Européens signataires de cette Convention à l'abri de telles dérives. Le Parlement Européen a adopté en mars 2008 un rapport destiné à prévenir le trafic d'organes et le « tourisme de transplantation ». Parmi les mesures préconisées figurent l'harmonisation des pratiques, l'accentuation des contrôles, la demande aux Etats Membres « de prendre les mesures nécessaires pour empêcher les Compagnies d'Assurances de rembourser les frais résultant d'une transplantation illicite d'organe faite sur un territoire étranger ». Cette recommandation, sans implication pour notre pays en raison de son régime de Sécurité Sociale, est à distinguer de l'obligation de prendre en charge les complications survenant au retour des intéressés sur le sol national.

Dans cette voie il apparaît nécessaire de mettre en garde les spécialistes pour qu'ils refusent d'apporter leur concours scientifique, médical, technique, dans des pays dépourvus des règles destinées à préserver les droits de l'homme et à interdire le commerce d'organes.

RECOMMANDATIONS

- La possibilité de recours à un donneur vivant ne doit en aucun cas faire perdre de vue que la priorité est d'améliorer la fréquence des dons post-mortem. Il convient par conséquent de tout mettre en œuvre pour réduire la proportion de refus de prélèvement chez les personnes en état de mort encéphalique, en réexaminant notamment les modalités d'expression du refus.
- Le maintien d'un Comité d'experts (ou Comité donneur vivant) est une mesure essentielle avant l'intervention du magistrat. L'intervention en leur

sein ou à tout autre moment de la procédure, de médecins qualifiés en relation avec l'équipe de transplantation doit être réaffirmée. Il appartient à l'Agence de la Biomédecine de concert avec les acteurs, forts de leur expérience, de mettre en place les améliorations qui faciliteront le fonctionnement et l'allègement de la procédure.

- Au niveau des Equipes de transplantation la présence de psychologues spécialisés susceptibles d'apporter leur éclairage et leur aide à la décision finale, tout en soutenant et valorisant, avant et après le don, la personnalité du donneur est indispensable.
- Dans le registre de suivi des donneurs mis en place par l'Agence de la Biomédecine doivent trouver place, indépendamment de l'inventaire des complications, des enquêtes d'ordre psychologique et social intéressant donneur et receveur.
- Lorsqu'au delà de la période de prise en charge telle que la prévoit le régime d'Assurance maladie, le donneur est victime d'un préjudice durable il convient de proposer au législateur un amendement à la Loi de Bioéthique afin de faire bénéficier ce donneur de l'ONIAM en raison de sa participation à un acte de soin. D'autre part les obstacles qui s'opposent à la totale neutralité financière pour le donneur en période initiale de don doivent être levés.
- L'Académie nationale de médecine exprime le souhait que les règles qui président au recours aux donneurs vivants, en premier lieu le respect des principes éthiques fondamentaux, s'imposent à tous les Centres de Transplantation dans le monde. Elle soutient ainsi les Organismes Européens et Internationaux qui luttent contre toute dérive.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

M. Bernard Loty, (Agence de la Biomédecine), Pr. Michel Broyer (Comité d'experts pour l'Ile-de-France) Pr. Christophe Legendre (Néphrologue) Pr. Marc-Olivier Bitker (Urologue, transplantation rénale), Pr. Jacques Belghiti, Pr. Denis Castaing, Pr. Olivier Soubrane (Transplantation hépatique), Pr. Marc Riquet (Transplantation pulmonaire), M^{me} Valérie Gateau (Sociologue), M^{me} Mathilde Zelany (Psychologue), Mr le Sénateur Claude Huriet.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2004, 188, n° 5, p. 851.

[2] *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, 191, n° 3, 633-638.

[3] Rapports d'activité de l'Agence de la Biomédecine, 2005 et 2006.

- [4] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004.
- [5] CARVAIS R. — e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2005, 4 (1), 23-28.
- [6] BROYER M. — La Presse Médicale 1996, 25, n° 19.
- [7] BITKER M.O. et coll. — e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2005, 4 (1), 14-18.
- [8] Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004. Agence de Biomédecine. Octobre 2008.
- [9] État des registres donneur vivant. Agence de la Biomédecine. 2007.
- [10] CHATELAIN et coll. — Communication Académie Nationale de Chirurgie. 2004.
- [11] BELGHITI J. — Agence de la Biomédecine. Journée de réflexion du 20 décembre 2007.
- [12] Documents : prélèvements donneur vivant. Agence de la Biomédecine.
- [13] Enjeux éthiques des transplantations hépatiques avec donneur vivant. Ethique. AP-HP. Octobre 2004.
- [14] Conférence de Consensus : indications de la transplantation hépatique. Janvier 2005. HAS.
- [15] Journée de réflexion sur le don du vivant en greffe hépatique adulte. Décembre 2007.
- [16] Agence de la Biomédecine.
- [17] GATEAU V. — Éthique des transplantations hépatiques avec donneurs vivants.
- [18] Thèse de doctorat en philosophie, 2006.
- [19] ZELANY M. — Donner de soi. Esprit, janvier 2008.
- [20] STORA J.B. — Vivre avec une greffe. Odile Jacob Ed. 2005.
- [21] HOUSSIN D. — L'aventure de la greffe. Denoel Ed. 2002.
- [22] BAUDELOT C. et O. — Une promenade de santé. Stock Ed. 2008.
- [23] RIONDET J. — Expérience des Comités donneurs vivants (voir 14).
- [24] CASAGRANDE A. et DÉLIOT C. — Questions éthiques autour du donneur vivant. Pariente Ed. 2005.
- [25] PELLERIN D. — e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2005, 4 (1) : 19-22.
- [26] MARCELLI A. — 2002 GRET, Recueil des publications T. II.

*
* *

L'Académie saisie dans sa séance du 24 mars 2009 a adopté le texte de ce rapport moins trois abstentions.

RAPPORT 09-09

au nom de la Commission XII (Thermalisme et Eaux Minérales)

Sur la demande de classement de la Commune de Nyons (Drôme) en station climatique

MOTS-CLÉS : SOURCES THERMALES. EAU MINÉRALISÉE.

Claude MOLINA *

Par lettre en date du 2 Octobre 2008, le Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative, Direction Générale de la santé, sollicite l'avis de l'Académie nationale de médecine sur cette demande.

Celle-ci se situe entre deux régimes juridiques :

- *Le code du Tourisme* inscrit dans la *Loi du 14 Avril 2006* qui définit cinq types de stations classées de tourisme : les stations climatiques et les stations hydro-minérales (ou thermales), pour lesquelles les avis de l'Académie nationale de médecine et de la Haute Autorité de Santé Publique sont sollicités par le Ministère de la Santé ; les stations balnéaires, uvaes, de sports d'hiver et alpinisme, sous la dépendance directe du Secrétariat d'État au Tourisme.

Les communes ainsi classées (elles sont 525 en France), doivent offrir soit un ensemble de curiosités naturelles, soit des avantages résultant de leur situation géographique et de leur climat.

À vrai dire, la réglementation ne précise pas les critères d'éligibilité, mais la jurisprudence en évoque quatre : un plan local d'urbanisme, l'existence d'un Office du Tourisme, un hébergement convenable (soixante-quinze chambres au moins en hôtellerie classée) et surtout des conditions environnementales et sanitaires irréprochables.

Ce classement confère à la commune, un certain nombre d'avantages dont : un surclassement démographique, une majoration de l'indemnité du Maire et de ses adjoints, une perception directe de la taxe sur les droits de mutation et la possibilité d'implantation d'un casino.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

La date limite d'application de cette Loi est, en principe, le *3 Mars 2009*, date à laquelle la réglementation est remplacée par:

- Le *décret du 2 Septembre 2008*, pour les communes touristiques et les stations classées de tourisme, dont la circulaire d'application est en cours, avec une seule catégorie de classement.

Il simplifie les procédures lentes et complexes (dont certaines datent du ^{xix}^e siècle), définit de nouvelles modalités de classement plus cohérentes, mieux adaptées à l'évolution de la demande touristique et avec des critères rénovés à savoir : un Office du Tourisme, une Animation culturelle, des commerces de proximité, un accès facile et un Hébergement satisfaisant, la Thématique Santé et Bien-être exigeant au moins deux des activités suivantes : Thermalisme, Thalassothérapie, Balnéothérapie ou Spa.

Il n'y aura plus désormais qu'une seule catégorie de station classée de tourisme et le lien entre le classement nouvellement défini et l'implantation d'un casino est rompu.

Les éléments favorables du dossier

La commune de NYONS est située dans le Département de la Drôme, à l'altitude de 271m, à 43 km d'Orange et 98 km de Valence et à 30 km de Dieulefit, (commune elle-même classée station climatique et renommée depuis de nombreuses années dans le traitement de l'asthme, des insuffisances respiratoires et des dilatations bronchiques de l'enfant et de l'adulte).

Elle compte une population de 6 948 habitants, avec une capacité d'hébergement de 3 530 personnes soit une pression touristique de 51 % ; elle possède un Office du tourisme et une capacité hôtelière globale de 394 chambres dont une hôtellerie classée de 73 chambres (au lieu de 75 exigées officiellement par la Délégation Générale au Tourisme).

Elle possède un climat méridional avec un ensoleillement de deux cent-cinquante jours par an, des conditions météorologiques très favorables (elle est en dehors de la zone du Mistral), une excellente qualité de l'air due à l'absence d'industries polluantes, et à sa situation à l'écart des grands axes routiers.

D'ailleurs les divers prélèvements d'air à la recherche des polluants atmosphériques ont montré des taux très faibles de SO², d'Oxydes d'Azote, de Composés organiques volatiles ou de particules PM10.

Quant aux études aéro-palynologiques, conjointes avec celles de Dieulefit, elles révèlent une pollinisation de type méridional, légèrement en avance (deux semaines environ) par rapport à la moyenne nationale (Thèse Besson : 1972 Grenoble).

Le dossier a reçu un *avis favorable* de la plupart des services de l'Etat : Préfecture et Conseil Général de la Drôme, Préfecture de la région Rhône-Alpes, CODERST (Conseil Départemental de l'Environnement et des Risques), Direction Départementale de l'Agriculture et Forêts, Direction Régionale de l'Environnement, Délégation Régionale des Affaires Culturelles, Direction Départementale de la Jeunesse et des Sports.

Deux objections sont formulées sur ce dossier

Station d'épuration :

La Direction Départementale de l'Équipement signalait en Décembre 2007 la non-conformité de la station d'épuration aux normes européennes, ce qui entraînait un arrêté préfectoral de mise en demeure de travaux de réhabilitation et d'extension. Ceux-ci devaient démarrer au plus tard le 31 Décembre 2008 pour être achevés avant le 30 Juin 2010.

Par courrier en date du 20 Janvier 2009, suite de notre demande d'information le Directeur des Services de la Ville nous signale qu'un nouvel arrêté devait intervenir fin 2008 pour fixer de nouveaux délais en fonction des conclusions d'un audit identifiant les véritables problèmes épuratoires et les travaux à réaliser, conclusions qui devaient être rendues début février 2009.

Ressources en eau :

L'alimentation en eau de la station était apparue insuffisante aux enquêteurs de la Direction Départementale de l'Action sanitaire et Sociale, d'où la nécessité de poursuivre des recherches hydrogéologiques pour renforcer, diversifier et sécuriser les ressources en eau nécessaires à un éventuel accroissement du tourisme.

Nous avons également interrogé la Municipalité sur ce sujet. Il nous a été répondu que la commune est actuellement alimentée par deux forages (station de pompage) et une source (de Sauve) permettant de fournir de l'eau potable en quantité suffisante tout au long de l'année, « sauf en période d'étiage, l'été, où nous restreignons l'usage de l'eau, conformément à l'arrêté préfectoral ».

Un ambitieux programme de recherches hydro-géologiques est engagé, des piézomètres complémentaires devraient confirmer la ressource et la Ville mettrait alors en œuvre en 2009 la création d'un puits à drain qui garantirait 100 à 150m³/h c'est-à-dire la *sécurisation pérenne* de l'alimentation en eau potable de la ville de Nyons

— **L'équipement médical et structures de soins de la station**

À l'instar de la commune de Dieulefit, l'équipement sanitaire de Nyons, son climat, son environnement la prédispose au traitement des affections respiratoires telles que l'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques.

Une association a été créée dans les années soixante : l'Association pour le Traitement, la Rééducation et la Réinsertion des Insuffisants Respiratoires (ATRIR).

De récentes informations nous ont été fournies sur le personnel médical et paramédical, les lits d'hospitalisation, de cette équipe qui montre une grande expérience et une spécialisation pneumologique indiscutable.

Cette association comporte quatre pôles :

- Une Clinique de Pneumologie « Les Rieux » avec 14 lits de médecine, 61 de rééducation pneumologique, 3 lits de Laboratoire du sommeil (polysomnographie).
- Un pôle de Gériologie « Les Fontgères » de 54 lits d'USLD (*Unité de Soins de Longue Durée*) A noter que l'Agence régionale d'Hospitalisation avait proposé à la Direction de l'ATRIR en Juillet 2007, la qualification d'une USLD de 54 lits, une partie d'entre eux étant reconnue dans leur spécificité « pathologies respiratoires » mais que le Conseil d'Administration de l'ATRIR a limitée à 25 lits.
- Un pôle de Consultations : Pneumologie et rééducation des insuffisants respiratoires (Kinésithérapie) : 2 100 consultations par pneumologue et 2 500 actes de rééducation.
- Un service d'« Assistance à domicile : l'Airàdom prenant en charge un millier de patients pour Oxygénothérapie de Longue durée.

Cinq Médecins Pneumologues, un Gériatre et un Généraliste ainsi que 27 infirmières et 24 Aides-soignantes font partie d'un personnel hospitalier de 151 personnes salariées de l'ATRIR.

Il existe en outre un hôpital local et trois maisons de retraite.

CONCLUSION

Au total, compte tenu des efforts de la municipalité pour améliorer la situation sanitaire, l'hygiène publique et l'alimentation en eau et vu l'ensemble des avantages climatiques et touristiques de la commune de Nyons, et surtout de son équipement médical très important orienté depuis des décennies vers les soins respiratoires, la Commission XII, réunie le 3 Février 2009, sous la présidence du Professeur Queneau (en remplacement du Professeur Claude Boudène), propose à l'Académie nationale de médecine d'émettre un avis très favorable au classement la commune de NYONS en station climatique.

RAPPORT 09-10

Au nom de la Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

Sur la demande de classement de la Commune de Saint-Dié-des-Vosges (Vosges) en station climatique

MOTS-CLÉS : SOURCES THERMALES. EAU MINÉRALISÉE.

Patrice QUENEAU * et Christian-François ROQUES **

PRÉAMBULE

La ville de Saint-Dié a transmis à la Préfecture des Vosges (mai 2006) une demande de classement en station climatique.

Cette demande s'inscrit dans le cadre réglementaire suivant :

- Code de la santé publique : articles L. 1321-1 s. ; R 1321-1 s. ; D. 1321-103 s.
- Code de l'environnement : articles L 214-1 s.
- Code général des collectivités territoriales : articles R 2223-24 s.

L'examen du dossier appelle l'examen des rubriques suivantes :

- Climat
- Pollution atmosphérique
- Effets thérapeutiques établis par des études
- Équipement et structures adaptées à la spécialisation clinique de la station

La DDASS des Vosges (par courrier du 17 Juillet 2006 au préfet des Vosges) a fait un examen critique des documents fournis

- certaines remarques concernent les éléments généraux du dossier de classement des stations :

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Professeur en médecine physique et réadaptation — Faculté de Médecine — Université Paul Sabatier Toulouse 3. Président du Conseil scientifique de l'Association Française pour la Recherche Thermale. Président de l'Institut du thermalisme Université Victor Segalen — Bordeaux 2

- eau de consommation, assainissement, élimination des déchets,
- piscines, baignades en milieu naturel, campings,
- qualité de l'air intérieur (amiante, radon), la qualité de l'air extérieur, les nuisances sonores
- D'autres remarques concernent le classement en station climatique ; la DDASS faisait remarquer l'absence totale de documents concernant le climat, la pollution atmosphérique, les effets thérapeutiques, l'équipement et structures adaptées à la spécialisation climatique de la station ; la couverture sanitaire n'était pas non plus renseignée.

Présentation générale de la ville

Sous-préfecture du département des Vosges (région Lorraine), siège d'un évêché jusqu'à la Révolution, Saint-Dié des Vosges est située à 360 m d'altitude (48° 17'29" N et 6° 56'51" E), dans les Vosges gréseuses, au pied du massif de la Bure et est entourée de massifs forestiers. La ville est au croisement des route nationale 59, 415 et 420 à une distance de 53 kilomètres d'Epinal et de Colmar, 97 de Strasbourg, 108 de Mulhouse ; elle est construite au confluent de la Robache et du Taintroué avec la Meurthe ; sur la Meurthe existe un important plan d'eau contigu au Géoparc ; Saint-Dié est desservie par le TGV est-européen (distance de Paris, 2h20).

La population est de 25 000 habitants au sein d'un bassin de 90 000, la Déodatie (Dié = Dieudonné). Saint-Dié, sous-préfecture des Vosges, a perdu ses activités industrielles traditionnelles de métallurgie et textile ; mais la ville a été reconnue comme pôle de compétitivité (pôle mondial d'innovation industrielle et technologique), pour le projet Matériaux innovants, produits intelligents (MIPI Lorraine) ; elle dispose d'un environnement universitaire (école d'ingénieurs INSIC, IUT, centre de recherche CERTES (CNRS), IFSI, complétant les onze collèges et lycées de la ville.

Son PLU a été adopté le 11 avril 2008 avec zonage d'assainissement. Elle a également adopté un plan de prévention des risques naturels prévisibles qui concerne le risque inondation.

Équipement touristique

Saint-Dié dispose d'un **office de tourisme** classé trois étoiles (Préfecture des Vosges, 31 Janvier 2001). Le point culminant de l'animation culturelle est l'organisation annuelle d'un festival international de géographie ; la ville en effet se veut capitale mondiale de la géographie car les géographes, en 1507, y baptisèrent America le nouveau monde.

On dénombre **neuf hôtels** en ville dont quatre appartiennent à des chaînes nationale ou internationale ; il s'agit essentiellement d'établissements deux

étoiles ; la capacité totale n'est pas renseignée dans le dossier ; les quatre hôtels figurant au guide Michelin regroupent 101 chambres. On dénombre plus de trente restaurants.

Le **camping** municipal est délégué en gestion à un entrepreneur privé. Sa superficie totale est de 2,5 hectares. Il comporte deux bâtiments de sanitaires collectifs et 118 emplacements de camping équipés avec 95 prises de courant individuelles, 48 branchements d'eau, 27 points d'eau et 97 évacuations d'eaux usées individuelles. Le camping dispose d'un site internet. 4 600 personnes y sont accueillies par an, pour environ 17 000 nuitées, représentant un total de location de 9 800 jours emplacements.

Assainissement

Le territoire de la commune est couvert par un réseau collectif d'assainissement et par la station d'épuration intercommunale de la Pêcherie ; les écarts sont traités par assainissement autonome. Le volume annuel des eaux usées traitées est de l'ordre de 2 millions de m³ ; le taux de conformité des rejets est de 100 % ainsi que le taux des boues rejetées selon une filière pérennisée ; la qualité est attestée par des taux de points noirs et de débordements bas. Les installations sont certifiées iso 9001 ou iso 14001.

Élimination des déchets

La collecte des ordures ménagères et des déchets triés s'effectue deux fois par semaine porte à porte et dans dix espaces propreté ; les objets encombrants font l'objet d'un enlèvement bimestriel, la commune dispose d'une déchetterie ; les déchets sont traités par le syndicat mixte départemental. La ville dispose d'un zonage et d'un règlement d'assainissement non collectif.

Alimentation en eau potable

La commune est alimentée en eau potable par cinq stations de traitement d'eau neutralisée et chlorée qui met à la disposition de la population les eaux de captage de 28 sources ou groupes de source et trois puits ; le périmètre de protection de ces captages a été déclaré d'utilité publique (Arrêtés Préfectoraux de 1993 et 1998) ; 205 kilomètres de conduites distribuent 1 200 m³ à 8 853 clients. Le taux des conformités microbiologique et physico-chimique est de 100 % ; la protection de la ressource est assurée à 100 % ; le taux d'interruption du service est de 2,12 pour 1 000 habitants. La qualité est vérifiée par un laboratoire agréé et le concessionnaire (Suez) bénéficie de la certification iso 9001 et iso 14001 pour deux des stations d'épuration. Il existe 1 128 branchements en plomb sur les 6 878 en service.

L'eau est donc de très bonne qualité bactériologique, exempte de pollution par les nitrates, de type douce, à teneur très faible en fluor (< 0.1 mg/l), exempte de pesticides. Le résultat de toutes les analyses figure au dossier.

Les eaux de loisir

Le site de « Saint-Dié plage » est situé au Géoparc. Il s'agit d'un établissement recevant du public, classé X de troisième catégorie, à type de grand bain extérieur traité par désinfection chlore stabilisé. Six rapports d'analyses effectués entre 2005 et 2007 sont joints au dossier ; ils attestent d'une bonne qualité microbiologique et physico-chimique. Il est administré sur la base d'un règlement intérieur pris par arrêté municipal (21 Juin 2006) ; ce texte précise les conditions d'hygiène, le nombre de baigneurs susceptible d'être accueillis en même temps dans le bassin (120) et dans l'établissement globalement (600 personnes), les règles de sécurité et de surveillance. Un golf miniature existe sur le site.

Climat

Le climat lorrain est océanique dégradé à influence continentale. Les saisons sont contrastées et bien marquées mais en fonction des vents dominants peuvent se succéder du jour au lendemain des périodes de précipitations (influence océanique) ou de forte amplitude thermique (influence continentale).

A Saint-Dié, les vents dominants sont O-NO (cinq années sur les sept dernières années) avec une force annuelle variant de 2.4 à 5.9.

La pression atmosphérique moyenne des six dernières années a varié entre 1 016 et 1 018 hectopascals (hPa), la médiane étant de 1 017. Les pressions minimales ont varié entre 981 et 993 hPa, avec une médiane à 990. Les pressions maximales se sont échelonnées entre 1 032 et 1 040 hPa, avec une médiane à 1 036.

La pluviosité annuelle a varié sur les 7 dernières années de 60 à 185 jours avec une médiane à 170 jours ; les précipitations annuelles ont varié de 355 à 2 128 l/m² avec une médiane à 1 200 l/m².

La température moyenne de l'année est de l'ordre de 10° C ; les températures minimales moyennes annuelles sont de l'ordre de 5° C mais les minimales extrêmes varient de -9 à -18° C, la médiane se situant à -11° C ; la température maximale moyenne est de 15° C avec une médiane des extrêmes supérieurs à 34° C.

Aucun renseignement concernant le climat de Saint-Dié n'est mentionné dans le dossier ; ces données ont été obtenues à partir du site de la station météo de Saint-Dié. L'équipement de la station météo de Saint-Dié n'est pas connu. Les éléments météorologiques suivant ne sont pas accessibles en archives sur le

site : hygrométrie, ensoleillement, nébulosité ; ces données ne sont communiquées que pour la période en cours. Elles n'ont donc pas de pertinence dans le cadre de ce rapport.

Qualité de l'air-pollution atmosphérique

Qualité de l'air intérieur : le dossier fait figurer le diagnostic amiante des bâtiments municipaux et les campagnes de mesure du radon.

Amiante : la totalité des rapports concernant les bâtiments appartenant à la commune est fournie dans le dossier ; il n'y a pas de synthèse ; l'examen de ces rapports ne révèle pas de problème majeur lié à l'amiante.

Radon : le rapport sur la présence de radon indique que des mesures ont été effectuées sur un échantillon de cent établissements scolaires en 2002 : un établissement avait une concentration supérieure à 1 000 becquerels et pour un autre la concentration était comprise entre 400 et 1 000 B ; pour tous les autres la concentration était inférieure à 400 B (seuil de précaution) ; la ville a entrepris des travaux pour ramener le taux de radon aux normes exigées.

Qualité de l'air extérieur

La ville de Saint-Dié est adhérente à AIRLOR, structure chargée de surveiller la qualité de l'air en Lorraine. La campagne de mesures effectuée à Saint-Dié à l'automne 2006 fait apparaître :

- pour le dioxyde d'azote : la valeur limite pour la santé ($48 \mu\text{g}/\text{m}^3$) est respectée sur les 42 sites de fond et les 8 sites de proximité automobile examinés. L'objectif de qualité de la ville est de $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$, il est atteint sur tous les sites à l'exception de deux sites de proximité automobile implantés le long de la voie rapide N59.
- Pour le benzène : le seuil de limite pour la santé est de $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2006 (5 à l'horizon 2010) ; il est respecté en tous points. L'objectif de qualité pour la ville est de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$; il est atteint sur tous les points de mesure à l'exception d'un seul site (site de proximité automobile en centre ville).
- Ces éléments sont confirmés par la campagne 2007.
- Tous les rapports d'évaluation de la qualité de l'air figurent au dossier.

Nuisances sonores

Le bruit est surveillé à Saint-Dié depuis 1999. Les bruits urbains sont essentiellement liés à la circulation ; l'amélioration de la qualité des chaussées et des véhicules contribue à le réduire. Les nuisances sonores liées à l'activité industrielle est réduite par leur regroupement dans des zones spécifiques. La réglementation prévoit les plages horaires d'utilisation des outils bruyants

(jardinage), des sources de musique (fête foraine, bars à musique, discothèque). La carte des 65 mesures effectuées en 1999 montre des intensités sonores entre 47 et 74 décibels ; la médiane se situant à 65 décibels.

Équipement et couverture sanitaires

La ville dispose d'un centre hospitalier accrédité en 2003, de 868 lits et places concernant — le court séjour (médecine : 227, chirurgie : 157, gyn-obs : 44), — le moyen séjour (70), — le long séjour (70), — l'hébergement (300) ; il existe un service d'accueil des urgences et un SMUR, une imagerie avec scanner X et IRM ; ce CH assure les besoins de santé de la Déodatie (pays de Saint-Dié)(90000 habitants). Les principales spécialités médicales y sont représentées ainsi que la chirurgie générale et digestive, l'orthopédie-traumatologie, la gynécologie-obstétrique, l'ORL et l'ophtalmologie. Le CH de Saint-Dié participe au réseau oncologique de Lorraine.

La communauté accueille 32 médecins généralistes et 38 médecins spécialistes libéraux, 14 pharmacies, 26 masseurs-kinésithérapeutes libéraux, environ 15 infirmiers DE libéraux.

Plusieurs maisons de retraite publiques et privées sont recensées.

Activités climatiques de santé

— **Établissements susceptibles d'avoir un caractère climatique** : Saint-Dié a accueilli un **établissement de bains**, vraisemblablement non hydro-minéral, construit à la fin du xix^e ou au début du xx^e siècle ; son fonctionnement très déficitaire le fit rapidement acquérir par la ville qui y installa son établissement de bains-douches.

Le **préventorium Abel Ferry**, fut construit en hommage au fils de l'homme d'Etat ; la famille Ferry était originaire de Saint-Dié. Ce préventorium avait été construit à l'initiative de personnes privées et en particulier de la veuve d'Abel Ferry, à 480 mètres d'altitude, au pied du massif de l'Ormont, sur le terrain de la propriété de la famille Ferry (terrain offert par celle-ci). La montagne de l'Ormont est installée sur un bassin permien et est faite d'alternance de grès et d'argile. Il n'est donc pas possible de dire si le site avait été choisi en raison de vertus particulières de son climat ou plus simplement dans le cadre d'une action de bienfaisance destinée à maintenir la mémoire d'Abel Ferry. Ce préventorium a été ouvert en 1930 ; il accueillait alors 25 garçons et 25 filles ; il a connu diverses vicissitudes durant la seconde guerre mondiale, fut victime d'un incendie au début des années 60 et entièrement reconstruit à cette époque. Géré par une congrégation (religieuses de Saint-Charles), il accueillait environ 200 enfants par an pour une trentaine de milliers de jours d'hospitalisation ;

n'accueillant plus que six enfants, il a cessé de fonctionner en 1976. Aucun relais sanitaire n'a été pris attestant d'une volonté d'action climatothérapique à Saint-Dié. Il n'y a pas à Saint-Dié de maison d'enfants à caractère sanitaire et aucune ayant pu exister dans le passé n'est mentionnée dans le dossier.

- **Effets thérapeutiques** et travaux scientifiques attestant du caractère bénéfique pour la santé du climat de Saint-Dié : aucun élément n'est fourni dans le dossier concernant les propriétés du climat de Saint-Dié ; aucune publication scientifique (monographies, mémoires, articles, référence de communication scientifique à un congrès médical, ...) n'est mentionnée.
- **Équipements et structures sanitaires adaptées** à la spécialisation climatique de la station : pas de structure de court ou de moyen séjour dont l'activité comporterait un volet climatique, pas de maison d'enfants à caractère sanitaire ; donc aucun élément de structure susceptible de revendiquer une activité de climatisation médicale.
- **Nombre de curistes** : aucun nombre de curistes n'est fourni en dehors de ceux indiqués plus haut et qui concernent les patients pris en charge au préventorium.

En synthèse : il n'existe donc à l'heure actuelle à Saint-Dié aucune activité sanitaire que l'on pourrait rattacher à la médecine climatique ; on peut en plus s'interroger sur l'existence de telles démarches dans le passé ; l'implantation du préventorium peut avoir obéi à une démarche où le climatisation n'était pas l'élément unique. On peut reconnaître au préventorium de Saint-Dié une activité climatique dans le domaine de la primo-infection tuberculeuse. Mais il n'y a pas de données d'évaluation scientifique de ce bénéfice sanitaire qui figure au dossier : pas de thèses de médecine, pas de mémoires, pas d'articles scientifiques, pas de références de publications dans des congrès.

Le dossier transmis ne fait figurer aucun document, outre de vieilles photographies et coupures de presse de l'établissement de bains et du préventorium, qui puisse porter témoignage d'une activité sanitaire de type climatique autre que celle du préventorium aujourd'hui disparu. Cet élément avait été pointé par la DDASS des Vosges dans son analyse des pièces initialement transmises.

Il n'y a aucune étude médicale jointe au dossier qui permettrait d'établir le caractère bénéfique pour la santé du séjour climatique à Saint-Dié.

Il n'y a, dans le dossier, mention d'aucune structure sanitaire qui puisse revendiquer cette activité.

Au total

- **le caractère bénéfique pour la santé du climat de Saint-Dié n'est nullement attesté dans le dossier par des observations médicales ou contrôles objectifs effectués sous la direction de personnalités médicales spécialisées ;**

— **Saint-Dié ne dispose d'aucun équipement sanitaire destiné à la mise en œuvre actuelle d'un climatisme médical.**

Il paraît donc difficile de retenir une dimension de climatisme médical à Saint-Dié des Vosges.

En foi de quoi le rapporteur propose à la Commission XII de donner un avis négatif au classement de la ville de Saint-Dié des Vosges en station climatique.

*
* *

L'Académie saisie dans sa séance du 24 mars 2009 a adopté le texte de ce rapport moins sept abstentions

INFORMATION

Au nom de la Commission XII (Thermalisme et eaux minérales)

Sur la demande de classement de la Commune de Rochefort-sur-Mer (Charente-Maritime) en station hydrominérale

MOTS-CLÉS : SOURCES THERMALES. EAU MINÉRALISÉE.

Patrice QUENEAU * et Pascale JEAMBRUN **

Par lettre en date du 19 décembre 2008 (reçue début février 2009), la Direction générale de la santé sollicite l'avis de l'Académie nationale de médecine pour avis en application de l'article R. 133-39 du code du tourisme.

D'après les articles L 2231-1 et suivants du Code général des collectivités locales, il est notifié que peuvent être érigées en stations classées les communes, fractions de communes, groupes de communes qui offrent, soit :

- un ensemble de curiosités naturelles, pittoresques, historiques ou artistiques,
- des avantages résultant de leur situation géographique ou hydrominéralogique, de leur climat ou de leur altitude, tels que ressources thermales, balnéaires, maritimes, sportives ou uvales.

Ce texte réglementaire a pour objet de faciliter la fréquentation de la station, de permettre son développement par des travaux d'équipement et d'entretien relatifs, notamment, à la conservation des monuments et des sites et à l'assainissement, d'embellir ou améliorer les conditions d'accès, de séjour ou de circulation. En fait, si la réglementation ne précise pas les critères d'éligibilité, la jurisprudence en évoque quatre : un plan local d'urbanisme, l'existence d'un office du tourisme, un hébergement convenable (75 chambres au moins en hôtellerie classée) et surtout des conditions sanitaires irréprochables.

Ce classement confère à la commune un certain nombre d'avantages dont un sur-classement démographique, une majoration de l'indemnité du Maire et de

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Docteur en médecine, spécialiste en nutrition et médecine thermique. Maîtrise en ethnologie à Paris X — Nanterre

ses adjoints, une perception directe de la taxe sur les droits de mutation et la possibilité d'implantation d'un casino.

Le dossier doit être définitivement adopté avant le *3 Mars 2009*.

Exposé du dossier et historique

Rochefort-sur-Mer, sous-préfecture de Charente-Maritime de 26 000 habitants, se situe dans un méandre de la Charente, à une dizaine de kilomètres de l'océan Atlantique et à une altitude de 60 mètres.

Des soins thermaux ont été dispensés à Rochefort au *xix^e* siècle dans le cadre de l'hôpital de la marine pendant une trentaine d'années et arrêtés en 1896 en raison des dépôts qui avaient fini par obstruer le captage. En effet, un forage à la recherche d'eau potable fait dans cet hôpital en 1860 avait trouvé une eau trop minéralisée [1].

Les thermes actuels ont été construits à une centaine de mètres de cet hôpital dans les années soixante et complètement rénovés en 1985. Ils sont alimentés en eau thermale par deux forages captant l'aquifère du Lias dolomitique protégé par une épaisse couverture marno-calcaire de 750 m :

- le forage dénommé « source Blondel » réalisé en 1989 et profond de 855 m,
- le forage dénommé « source Empereur » (forage F3) terminé en avril 2000, profond de 848 m et à 150 m du précédent.

Ces deux sources, eaux de même profil physico-chimique provenant du même aquifère autorisent leur mélange et sont ainsi exploitées sous le nom « Clerville ». Elles sont hyperthermales (42°) sulfatées sodiques et calciques, riches en chlorures, strontium et fer. Elles contiennent également des fluorures (3 mg/l) du lithium (1,2 mg/l) et de l'arsenic (67 g/l). Aussi, la buvette est placée en unité de soins et ne peut être consommée que sur prescription médicale.

Cette station thermale bénéficie aujourd'hui de quatre orientations : rhumatologie, phlébologie, dermatologie et affections des muqueuses bucco-linguales. L'agrément des sources et des indications thérapeutiques a fait l'objet de décisions ministérielles, après consultation et avis de l'Académie nationale de médecine le 13 juin 1995 [2] pour la source « Blondel » et le 11 janvier 2005 [1] pour la source « Empereur ». Recevant 12 000 curistes par an, elle est la neuvième station thermale française en fréquentation et est gérée depuis 1982 par l'un des plus importants groupes français d'exploitants thermaux (Eurothermes).

L'instruction de ce dossier a débuté en 1988 et a été très longue tant du côté de la mise aux normes de l'alimentation en eau potable de la ville (avec l'établissement d'un périmètre de sécurité, son assainissement, la collecte des déchets que du côté de l'établissement thermal avec l'abandon, en 2002, d'un forage (source Empereur F1) datant de 1952 et de son obturation définitive.

Situation actuelle

Les thermes disposent de trois services, rhumatologie, dermatologie et phlébologie. Entre les années 2004 et 2008, la fréquentation a oscillé entre 11 943 et 13 787 curistes, en constante augmentation sur les cinq années, dont les trois quarts sont représentés par la rhumatologie. L'environnement médical est riche avec 45 médecins généralistes (dont 11 sont titulaires d'une Capacité en hydrologie), trois rhumatologues, un dermatologue, deux pédiatres, etc. (guide du thermalisme 2008). La ville dispose d'un hôpital de 469 lits datant de 1972 et en remplacement de celui-ci, un nouvel hôpital de 278 lits sera livré en 2011.

L'avis favorable du Conseil supérieur d'hygiène publique de France à la demande de classement de la ville, en date du 6 février 2007, était sous condition de lever trois réserves d'ordre sanitaire :

- la mise en œuvre du suivi bactériologique des boues de curage des lagunes et des composts,
- le remplacement des branchements en plomb et l'information des habitants à ce sujet,
- le rebouchage du puits abandonné par cimentation et selon les règles de l'art. Les uniques pièces fournies par la DGS correspondent à ces dossiers.

Les travaux concernant l'aménagement d'une plate-forme de compostage sont terminés (en cours de réception) permettant un suivi bactériologique régulier. Le remplacement des branchements plomb a débuté en 2003 : 837 sur 1 162 ont été réalisés ; un échéancier est donné jusqu'en 2012 pour en terminer la réhabilitation. Quant à l'obturation du puits « Empereur » F1, la réception des travaux a eu lieu le 24 février 2009.

Les trois points soulevés sont donc traités.

Il a été notifié des avis favorables du Ministère du tourisme le 10 novembre 2008, la commune disposant d'un office de tourisme classé, d'une capacité en hôtellerie classée supérieure à 75 chambres et de documents d'urbanisme approuvés ; du Ministère de l'Intérieur, de l'Outre-Mer et des collectivités territoriales le 20 janvier 2009 et le 15 janvier 2009 du préfet de Charente-Maritime.

Sur le plan sanitaire, la mairie a tenu compte des réserves émises par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et a effectué les travaux demandés.

CONCLUSION

Au total, compte tenu des efforts de la municipalité pour améliorer la situation sanitaire, l'hygiène publique et l'alimentation en eau et vu la présence de

l'établissement thermal dont les eaux ont été validées par l'Académie nationale de médecine, la Commission XII, placée sous la présidence du Professeur Claude Boudène, propose à l'Académie nationale de médecine d'émettre un avis favorable au classement la commune de Rochefort-sur-Mer en station hydrominérale.

La commission XII a accordé cet avis unanimement favorable en tenant compte du fait qu'il ne s'agit ni d'une nouvelle eau, ni d'une demande de nouvelle orientation ou de nouvelle technique. Elle exprime cependant le regret qu'aucune étude clinique ne figure dans le dossier.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005, 189, n° 1, séance du 11 janvier 2005.
- [2] *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1995, 179, n° 6, séance du 13 juin 1995

*
* *

Il n'est procédé à aucun vote sur ce rapport du fait que l'ancienne procédure sollicitant un avis de l'Académie nationale de médecine est devenue caduque à la date du 3 mars 2009 (Décret n° 2008-884 du 2 septembre 2008 relatif aux communes touristiques et aux stations classées, publié au Journal Officiel du 3 septembre 2008).

COMMUNIQUÉ

*Au nom d'un groupe de travail ***

Recommandations de l'Académie nationale de médecine vis-à-vis du projet de loi HPST

MOTS-CLÉS : POLITIQUE SANITAIRE. SERVICE PUBLIC SANTÉ. PLANIFICATION SERVICES SANTÉ. DIRECTIVE PLANIFICATION SANTÉ. ADMINISTRATION DES SERVICES DE SOINS. PLANIFICATION RÉGIONALE SANTÉ. RÉFORME DOMAINE SANTÉ.

René MORNEX *

Première Recommandation

L'Académie nationale de médecine **approuve** la structure générale du projet de loi HPST, en particulier, les mesures qui :

- affirment le principe des coopérations complémentaires du secteur privé et du secteur public ;
- organisent la Gouvernance des établissements donnant une place significative au Président de la CME dans le directoire ;
- accroissent les responsabilités des chefs d'établissements ;
- améliorent la coordination des diverses structures médicales et médico-sociales, à travers les CHT pour le public et les GCS entre public et privé ;
- organisent le pilotage de l'ensemble du système par région, avec remplacement des ARH par des ARS ;
- favorisent le groupement des médecins généralistes dans des structures spécifiques en partenariat avec des personnels paramédicaux et médico-sociaux ;
- renforcent l'éducation thérapeutique ;
- luttent contre les addictions des jeunes à l'alcool.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Constitué de : *Membres titulaires* : MM. CHAPUIS, COUTURIER, CRÉPIN, LOISANCE, MORNEX (rapporteur), Queneau, Sassard. *Membres correspondants* : MM. BERCHE, BONTOUX, CHARPENTIER, FUENTES, VALLANCIEN.

Deuxième Recommandation

L'Académie nationale de médecine **regrette** que :

- la définition des pôles ne soit pas strictement conditionnée à un projet médical. Ce concept de pôle date des ordonnances de mai 2005 et est depuis cette date largement appliqué mais mériterait une évaluation précise, ainsi serait-il apparu que certains pôles ne sont que des regroupements artificiels ;
- ne soit pas très clairement soulignée, à l'intérieur des pôles, l'importance des services, mettant en pratique la notion de spécialité.
En effet, c'est dans le Service dans les limites d'une définition précise de leurs contours que s'organisent les équipes, à la fois de soins, de recherche et surtout d'enseignement. C'est aussi le Chef de Service qui a la plus grande visibilité vis-à-vis des usagers de l'hôpital et qui imprime le mieux la dimension, à la fois technique et humaine, aux activités hospitalières. **Il n'est pas acceptable que cette structure soit vouée à l'extinction** ;
- la constitution des GCS chargés de la coordination entre privé et public ne comporte pas à sa base un projet médical et se limite à des considérations purement matérielles et géographiques ;
- la régulation de la démographie médicale sur le territoire soit faite au niveau du numerus clausus d'entrée en P1 et non au niveau de l'examen classant de fin de deuxième cycle des études médicales. La notion d'inter-régionalité doit être généralisée de façon à ajuster l'étendue du territoire et des populations qui en dépendent aux responsabilités des ARS ;
- la loi maintienne, dans l'article 4 du chapitre 2, le terme de centre hospitalier universitaire et ne corrige pas les confusions sémantiques liées à l'usage de ce terme.

En effet, c'est l'ordonnance du 30 décembre 1958 qui a **créé** un terme spécifique de **centre hospitalier et universitaire** découlant de l'organisation conjointe des activités des facultés de médecine (et assimilées) et des centres hospitaliers dans les villes, siège de ces facultés.

C'est en 1991 que la loi attribue, au sein des EPS, le titre de **centre hospitalier universitaire** aux centres hospitaliers régionaux ayant passé une convention.

Il existe donc une confusion entre les centres hospitaliers et universitaires et les centres hospitaliers universitaires, ceci est regrettable et mériterait d'être corrigé en identifiant les établissements de santé ayant passé convention avec une université comme des **Centres Hospitaliers Régionaux d'enseignement et d'innovation**.

- la présence nécessaire au sein du directoire dans un CHU, du Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) médicale ne soit pas spécifiée, dans le dispositif de gouvernance ;
- ne soit pas identifié, dans le cadre des problèmes statutaires pour les PH des CHU la possibilité d'obtenir, outre leur responsabilité de soins, des contrats à durée limitée avec des valences d'enseignement ou de recherche ;
- la possibilité d'attribuer des postes d'internes auprès de praticiens en activité libérale ne soit pas limitée en nombre et pour des spécialités bien déterminées, avec avis des responsables de la coordination interrégionale de la spécialité correspondante, avec évaluation a priori et a posteriori.

Troisième Recommandation

L'Académie nationale de médecine **souhaite** que trois compléments soient apportés au texte.

Dans l'exposé des motifs :

- que à tous les niveaux d'organisation les **objectifs médicaux** soient prioritaires et soient bien affichés ;
- que la formation concerne très directement l'ensemble des hôpitaux, essentiellement un enseignement clinique des futurs médecins dans les CHU mais aussi un enseignement pratique de tous les corps de soins dans la totalité des hôpitaux.

Dans le Titre II qui concerne la qualité des soins, que le souci d'efficience, accordant toute son importance à la dimension économique, s'impose au moment de la rédaction des projets médicaux :

- en particulier dans ceux des Communautés Hospitalière de Territoire (et nous le souhaiterions dans celui des GCS), la notion d'une hiérarchie opérationnelle (à l'image de l'organisation des maternités et de la cancérologie) fasse l'objet d'un consensus entre tous les partenaires ;
- de même, le respect des recommandations édictées par les autorités responsables doit être un élément essentiel du contrôle de qualité, sans pour autant, refuser d'amender certaines recommandations dans le cadre d'une recherche clinique protocolisée ;
- ceux-ci doivent impliquer en outre, que tous les acteurs de soins, de quelque type et à quelque niveau que ce soit, respectent l'obligation du strict respect des règles déontologiques et d'une évaluation des pratiques.

Dans le Titre III — Article 28 (établissements et services médico-sociaux) :

il eut été souhaitable d'aborder les moyens, à la fois publics et privés, capables de faire face aux problèmes présents mais dont le développement va être

majeur dans les toutes prochaines années, c'est-à-dire **la prise en charge des handicaps**, notamment ceux liés à l'âge et à la dépendance. Cela implique des dispositifs non hospitaliers et des personnels spécialisés qui n'existent actuellement qu'en nombre insuffisant et une ouverture législative serait utile pour faire avancer ce problème.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 3 mars 2009, a adopté le texte de ce communiqué moins trois abstentions.

COMMUNIQUÉ

Les risques des antennes de téléphonie mobile

MOTS-CLÉS : ANTENNES. TÉLÉPHONE PORTABLE. TÉLÉPHONIE MOBILE. STATION DE BASE. ÉLECTROSENSIBILITÉ. CHAMP ÉLECTROMAGNÉTIQUE. PRINCIPE DE PRÉCAUTION.

Le 16 février 2009, un opérateur de téléphonie mobile a été condamné par le Tribunal de grande instance de Carpentras à démonter une antenne-relais à Châteauneuf-du-Pape ; **le 4 février 2009**, un autre opérateur de téléphonie mobile avait été condamné par la Cour d'appel de Versailles à démonter une antenne à Tassin-la-Demi-Lune. Dans les deux cas, la justice a tranché en faveur des particuliers, au nom du principe de précaution.

L'Académie nationale de médecine rappelle les données scientifiques suivantes

- Les antennes de téléphonie mobile entraînent une exposition aux champs électromagnétiques cent à cent mille fois plus faible que les téléphones portables : être exposé pendant vingt-quatre heures à une antenne à un volt par mètre donne la même exposition de la tête que de téléphoner avec un portable pendant trente secondes.
- On ne connaît aucun mécanisme par lequel les champs électromagnétiques dans cette gamme d'énergie et de fréquence pourraient avoir un effet négatif sur la santé. L'OMS ¹ et le Scenih ² se sont prononcés unanimement sur l'absence de risque de ces antennes.
- À ce jour, aucun système sensoriel humain permettant de percevoir ce type de champ n'a été identifié. C'est pourquoi la quasi-totalité des études sur l'électro-hypersensibilité ont montré que les sujets concernés, bien que manifestant des troubles variés en présence de dispositifs émetteurs de champs électromagnétiques, sont incapables de reconnaître si ces dispositifs sont actifs ou non.
- L'angoisse ou la phobie en présence d'émetteurs de champs électromagnétiques peuvent être réelles et justifier une prise en charge adaptée. Mais l'Académie déplore que ces troubles, pouvant entraîner de graves handicaps sociaux, soient utilisés à des fins contestables au détriment des

1. Organisation Mondiale de la Santé. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/fr/>

2. Commission européenne. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks : Health Effects of Exposure to EMF. 19 janvier 2009.

intéressés. En revanche, elles rappellent que les téléphones mobiles, et donc les antennes, permettent de sauver chaque année des centaines de vies humaines.

L'Académie nationale de médecine s'étonne

- qu'une décision de justice ait pu ne retenir, parmi l'ensemble des études disponibles sur le sujet, que celles allant dans le sens du plaignant. Par exemple le rapport *BioInitiative*, pourtant récusé par des autorités légitimes en la matière comme le Health Council des Pays Bas ³ ;
- que l'arrêt de la Cour d'Appel de Versailles puisse s'appuyer sur une erreur scientifique manifeste en prenant en compte le « risque démontré » de champs d'extrêmement basse fréquence émis par ces antennes. En réalité, d'une part les antennes de téléphonie mobile émettent exclusivement en haute fréquence ; d'autre part, le risque d'exposition aux champs d'extrêmement basses fréquences n'est pas considéré par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme démontré.

L'Académie nationale de médecine s'inquiète pour la santé publique

- La prééminence du « ressenti » du plaignant, si elle fait jurisprudence, remet en cause les fondements mêmes de l'expertise scientifique et médicale, au risque de laisser la porte ouverte à des décisions lourdes de conséquences en matière de santé publique.
- Une telle utilisation dévoyée du principe de précaution ⁴ risque de conduire à une quête illusoire du « risque zéro », source d'erreurs, de retards et de dysfonctionnements du système de santé.

L'Académie nationale de médecine renouvelle sa mise en garde contre une interprétation subjective du principe de précaution. Elle recommande en conséquence que ce soit au législateur de préciser les modalités de son application, en particulier en ce qui concerne le développement des nouvelles technologies.

L'Académie nationale de médecine, l'Académie des sciences et l'Académie des technologies ont mis en place un groupe de travail pour examiner les questions que pose cette actualité judiciaire.

3. « le Comité conclut que le rapport *BioInitiative* n'est pas un reflet objectif et équilibré des connaissances scientifiques disponibles ». The Minister of Housing, Spatial Planning and the Environment. Publication 2008/17E du 2/9/2008.

4. En droit, le Principe de précaution résulte du droit communautaire et de la Charte constitutionnelle de l'environnement.

*
* *

Le texte de ce communiqué a été voté par le Conseil d'administration de l'Académie nationale de médecine le 2 mars 2009.

COMMUNIQUÉ

Dépistage précoce du cancer colorectal :

Rappel des recommandations de l'Académie nationale de médecine en 2004 et 2007

MOTS-CLÉS : TUMEURS COLORECTALES. DÉPISTAGE DE MASSE. TESTS IMMUNOLOGIQUES. BIOMARQUEURS

Claude DREUX * et Daniel COUTURIER *

Depuis plus de cinq ans, les Académies nationales de médecine et de pharmacie ne cessent de préconiser la mise en place d'un dépistage organisé du cancer colorectal (CCR) par une méthode plus sensible et spécifique que l'Hemoccult®. Les travaux réalisés en France par Guy Launoy [1] incitent à développer une méthode immunologique plus performante.

Dans le dernier rapport adopté par les deux Académies en 2007 [2], après avoir rappelé le bilan des dépistages réalisés par l'Institut de veille sanitaire dans les vingt-trois départements où il a d'abord été mis en œuvre, nous recommandons :

- « Dans les nouveaux départements proposés pour le dépistage organisé à partir de 2007...la méthode immunologique automatisée devrait être introduite par les autorités de santé... ».

Cette recommandation était basée sur l'analyse des résultats publiés par l'Institut de veille sanitaire en mars 2007 faisant état :

- d'une faible adhésion des médecins et du public pour le protocole de dépistage proposé (33 % de participation moyenne au lieu de 50 % minimum attendus) ;
- d'un taux important de « faux positifs » (42 à 65 %) entraînant des coloscopies injustifiées ;
- de la valeur prédictive positive relativement faible obtenue avec le test Hemoccult®.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Par contre, le test immunologique automatisé expertisé (Magestream) présentait une sensibilité nettement supérieure à celle de l'Hemocult® et un taux de faux négatifs inférieur.

De plus, le test immunologique automatisé apportant un résultat quantifié, permettait de choisir le seuil de sensibilité compatible avec une spécificité déterminée.

On doit souligner que les biologistes effectuant des recherches de sang fécal doivent, d'après la nomenclature des actes de biologie médicale, effectuer un test immunologique et non un test au Gaïac.

En décembre 2008, la **Haute Autorité de Santé** a publié un rapport intitulé « **Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) dans le programme du dépistage organisé du cancer colorectal en France** » [3]

Les conclusions de cette étude sont claires en ce qui concerne la meilleure sensibilité des tests immunologiques, même s'ils entraînent un nombre de coloscopies plus élevé et la nécessité d'une nouvelle organisation des dépistages. Le rapport coût/efficacité est plus élevé avec les tests immunologiques automatisés en raison du prix actuellement appliqué. Cet inconvénient devrait progressivement s'atténuer du fait des prix consentis par le fournisseur.

La Haute Autorité de Santé conclut son rapport par l'affirmation suivante :

« Pour autant, il apparaît que les données disponibles concernant le test Magestream® et le test Oc-sensor® sont suffisantes pour recommander dès à présent la mise en place du processus de substitution gFOBT/ iFOBT à lecture automatisée au sein du programme organisé de dépistage du CCR en France. Les conditions optimales d'utilisation du test (choix du test, choix du seuil, choix du nombre de prélèvements) seront affinées au cours de ce processus d'une part, et à la lumière des résultats des études en cours d'autre part ».

Nous espérons que ces recommandations sans équivoque seront rapidement mises en œuvre par les autorités chargées du dépistage organisé du cancer colorectal (Ministère chargé de la Santé, Institut national du cancer, Caisse nationale d'assurance maladie) comme nous l'avons recommandé à deux reprises depuis janvier 2004.

Le Président de la République a fait de la lutte contre le cancer l'une de ses priorités. Le dépistage précoce et efficace des tumeurs les plus fréquentes doit constituer une ardente obligation pour tous les professionnels de santé.

Il est urgent de revoir le protocole de dépistage du cancer colorectal pour obtenir une plus grande adhésion des médecins et de la population et ainsi prévenir les formes graves du CCR dont l'incidence reste élevée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DREUX C. — Le dépistage biologique du Cancer colorectal (*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2004, 188, 309-316)
- [2] DREUX C., COUTURIER D. — Dépistage organisé du cancer colorectal. Situation actuelle et évolution souhaitable (*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, 191, 155-166)
- [3] Le rapport peut être consulté sur le site www.has-sante.fr

*
* *

Le texte de ce communiqué a été voté par le Conseil d'administration de l'Académie nationale de médecine le 16 mars 2009.

COMMUNIQUÉ

À propos de l'échinococcose alvéolaire

MOTS-CLÉS : ÉCHINOCOCCOSE/ÉPIDÉMIOLOGIE. ÉCHINOCOCCOSE/PRÉVENTION ET CONTRÔLE

Yves CHAPUIS *

Bien que l'incidence annuelle de l'échinococcose alvéolaire reste basse dans les zones endémiques tel le Nord-est de la France (un cas pour cent mille habitants, chiffre qui n'est pas en relation avec le taux de contamination, mais avec une moindre sensibilité immunogénétique chez certains individus de telle sorte que la maladie s'exprime chez 10 % des sujets contaminés), l'Académie nationale de médecine sur la proposition de la deuxième Division a consacré à cette maladie parasitaire une séance le 17 juin 2008 ¹, en s'appuyant sur l'expérience exceptionnelle dont ont fait état les spécialistes de l'Université de Franche-Comté (parasitologues, épidémiologistes, hépatologues, radiologues, chirurgiens).

L'Académie relève que le regain d'actualité de cette parasitose est lié :

- à l'augmentation de la population des renards dans toutes les régions avec une intensification de leur reproduction ;
- à leur extension dans les zones urbaines et péri-urbaines ;
- à un taux plus élevé de transmission du parasite dans cette espèce et à une possible contamination des animaux domestiques (chien, chat) ;
- enfin à la présence d'animaux contaminés dans des régions jusqu'alors épargnées : centre, ouest et sud de la France en particulier.

Même si des progrès dans le diagnostic, l'appréciation des lésions, la possibilité d'un traitement médical et chirurgical sont observés, il convient de mettre l'accent sur la **prévention** particulièrement en milieu rural et dans les zones péri-urbaines exposées, prévention qui passe d'abord par l'école et concerne aussi les professionnels exposés. Elle repose sur les recommandations suivantes :

- ne pas toucher les renards même morts sans porter de gants ;
- cuire avant leur consommation les végétaux cueillis dans les zones exposées aux carnivores contaminés. Ni la congélation ni les antiseptiques ne détruisent les œufs d'*echinococcus multilocularis* ;

* Membre de l'Académie nationale de Médecine

1. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, 192, N° 6

— dans les zones rurales d'endémie parasitaire déparasiter régulièrement les animaux domestiques (chien, chat) avec le praziquentel seul actif contre le ver adulte, et se laver les mains après contact avec les animaux domestiques.

Ces mesures simples doivent naturellement être accompagnées de vigilance de la part du corps médical, d'une expertise vétérinaire des animaux morts ou tués, enfin d'un recensement des nouveaux cas dans le réseau dédié à cette maladie ².

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 31 mars 2009, a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité.

2. francechino@chu-besancon.fr

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance thématique du mardi 3 mars 2009

Cellules souches et thérapie cardiovasculaire

Organisateurs : Professeurs Jacques CAEN et Jean-Noël FIESSINGER

Présidence, Géraud LASFARGUES, président

ORDRE DU JOUR

Communiqué

Recommandation de l'Académie nationale de médecine vis-à-vis du projet de la loi HPST par René MORNEX, au nom d'un groupe de travail

Introduction : Le cordon ombilical est un trésor par Jacques CAEN.

Cellules souches : état des lieux en thérapie cellulaire par Laure COULOMBEL (Inserm, Médecine sciences — Paris).

Les progéniteurs endothéliaux circulants du sang de cordon : perspectives thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires par Georges UZAN (Inserm U 972, hôpital Paul Brousse — Villejuif), Valérie VANNEAUX, Catherine DELMAU, Fida AYOUBI, Élianne GLUCKMAN, Jérôme LARGHERO

Le cordon ombilical, source de cellules souches totipotentes (Umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSC) : biology, banking and clinical applications) par Zhang Chao HAN (National Engineering Research Center of Cell Products, Institute of Hematology, CAMS & PUMC, Tianjin — China).

Cellules souches et thérapie cardiovasculaire. Les résultats en pathologie vasculaire par Joseph EMMERICH (Médecine vasculaire, Inserm U 765, Hôpital Européen Georges Pompidou — Paris).

Thérapie cellulaire : les résultats en cardiologie par Philippe MÉNASCHÉ (Inserm U 633, Hôpital Européen Georges Pompidou — Paris).

Conclusion par Jean-Noël FIESSINGER.

Séance du mardi 10 mars 2009

Présidence, Géraud LASFARGUES, président

ORDRE DU JOUR

Séance dédiée à la Gestation Pour Autrui (GPA)

Information

Évolution des techniques de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) par Pierre JOUANNET.

Rapport et recommandations

La gestation pour autrui par Roger HENRION et Claudine BERGOIGNAN-ESPER.

Communication

Une démarche évaluative en assistance médicale à la procréation est-elle possible ? L'expérience des CECOS (Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme) par Georges DAVID.

Intervenants inscrits

MM. Jean-François Mattei, Claude Sureau, M^{me} Marie-Thérèse Hermange, Yves Chapuis, Charles-Joël Menkès, Pierre Canlorbe, Jean-Roger Le Gall, Bernard Salle, Gilles Crépin, Jacques Battin, Pierre Delaveau, Maurice-Antoine Bruhat, Jean Dubousset, Jean-Marie Mantz, Denys Pellerin

Votes du rapport et des recommandations

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de l'éducation nationale remercie pour l'envoi du rapport sur la « biologie du vieillissement », adopté par l'Académie le 3 février 2009.

Parution au *Journal Officiel* du 27 février 2009 des décrets approuvant les élections des Professeurs Jacques BARBIER et Francis GALIBERT.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Bernard BIOULAC (Bordeaux) pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3^e division, section des sciences biologiques.

M. Pierre JOUANNET (Paris), membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences biologiques, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

La section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie, demande que le dossier de candidature du Pr Dapa DIALLO (Dakar) à une place de membre correspondant étranger dans la 1^{ère} division lui soit transféré.

Séance du mardi 17 mars 2009

Présidence, Géraud LASFARGUES, *président*

ORDRE DU JOUR

Conférence

Médicaments et santé publique dans le monde par M. François DEHECQ, président de Sanofi-Aventis.

Rapports

Modifications à apporter à la législation sur les centres de ressources biologiques par Jean-Jacques HAUW et Raymond ARDAILLOU au nom d'un groupe de travail de la commission I.

Adapter et consolider les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique dans les études médicales par Patrice QUENEAU et Jean-Paul TILLEMENT *au nom de la commission II*.

Demande de classement de la commune de Nyons (Drôme) en station climatique par Claude MOLINA au nom de la commission XII.

Communications

Accès aux médicaments en France par Gilles BOUVENOT (Haute Autorité de Santé — Hôpital Sainte-Marguerite — Marseille), Julien BOUVENOT.

La « squalénisation » : un exemple de vectorisation sous forme de nanomédicaments anticancéreux et antiviraux par Patrick COUVREUR (Physico-chimie, pharmacotechnie et biopharmacie, UMR CNRS 8612 — Chatenay-Malabry).

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Montpellier (Hérault) le 9 mars 2009 du Professeur André BERTRAND, membre correspondant honoraire dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

J'ai la tristesse de vous faire part du décès, le 9 mars 2009, du Professeur André BERTRAND, né le 16 octobre 1923 à Saint-Bauzille-de-Putois dans l'Hérault.

Ancien professeur de thérapeutique et de clinique des maladies infectieuses, correspondant de la 1^{ère} division depuis le 24 octobre 1989 et correspondant honoraire depuis le 20 avril 1999.

Ses travaux ont porté essentiellement sur la pathologie infectieuse et sur la réanimation médicale. Au total, 340 publications d'excellent niveau montrant à quel point l'auteur était proche de la médecine interne.

Membre de nombreuses sociétés et en particulier il était membre fondateur de la Société de réanimation de langue française et a été président de la Société de pathologie infectieuse de langue française et de l'Association pour l'assistance respiratoire à domicile.

Notre collègue a été aussi président de la section médecine de l'Académie des sciences et lettres de Montpellier.

Professeur de classe exceptionnel, André Bertrand était chevalier de la Légion d'honneur et officier des Palmes académiques.

J'adresse au nom de l'Académie nos condoléances très attristées à ses enfants et à tous les siens.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

- une place de membre titulaire dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Philippe BOUTELIER ;
- une place de membre correspondant étranger dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Lloyd M. NYHUS.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La ministre de la santé et des sports, sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation, informe de l'entrée en vigueur depuis le 3 mars

2009 des dispositions du décret n° 2008-884 du 2 septembre 2008 relatifs aux communes touristiques et aux stations classées de tourisme. En conséquence, l'ancienne procédure est donc caduque et les avis de l'Académie ne sont donc plus requis.

Trois dossiers étaient prêts à être envoyés pour le 15 mars mais ce travail était inutile puisque désormais l'habilitation de tourisme pour les stations n'est plus confiée à l'Académie.

Parution au *Journal Officiel* du 12 mars 2009 du décret approuvant l'élection de M. Pierre CORVOL.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Dr Charles HAAS souhaite faire don à l'Académie de sa collection de « numismatique médicale » qui compte 175 pièces : jetons de sociétés savantes, médailles, etc.

Le Conseil d'administration remercie Charles Haas et vote sa proposition.

M. Michel CLAIRE, Maire de Bayon (Meurthe-et-Moselle), sollicite le haut parrainage de l'Académie pour l'inauguration dans sa commune du « *Square des Académiciens* » en hommage à la mémoire de deux Bayonnais membres de l'Académie de médecine : Albert FRUHINSHOLTZ, élu membre non résidant en 1947, mort en 1963 (grand-père d'Alain Larcen) et Gabriel MAROTEL, élu correspondant national pour la division de médecine vétérinaire en 1932, mort en 1951 (Maître de Jacques Euzéby). La date de cette inauguration n'est pas encore fixée.

*Le parrainage est accordé en proposant de modifier la dénomination du square qui s'appellerait non plus « *Square des Académiciens* » mais « *Square des Académiciens de médecine* ».*

Le Dr Gilbert WEILL, directeur régional du Service Médical Rhône-Alpes de l'Assurance maladie, sollicite l'avis de l'Académie sur les pratiques thérapeutiques d'un médecin généraliste, à orientation MEP, installé dans la région Rhône-Alpes, utilisant la méthode NAET (Nambudripad's Allergy Elimination Techniques).

Le dossier sera confié à François-Bernard MICHEL.

M. Jean DOUCET (Rouen) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

M. Dennis V. COKKINOS (Athènes) pose sa candidature à une place de membre correspondant étranger dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

M. Bernard SWYNGHEDAUF renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3^e division, section des sciences biologiques.

Six groupes de travail ont été créés :

1. Jacques HUREAU propose un groupe de travail (devant être rattaché à la Commission XVII) intitulé *Sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de soins*. Composition : trois membres de l'ANM (Pierre Godeau, Patrice Queneau, Jacques Hureau) et trois membres de l'Académie nationale de pharmacie (MM. François Chast, Pierre Faure et ?).

Proposition votée.

2. Bernard SALLE, dans le cadre de la Commission X, suggère :

— un groupe de travail (qui sera aussi rattaché à la Commission II), sur *Médicaments et adaptation périnatale de l'enfant : l'héritage médicamenteux*, dirigé par M. Paul VERT. Composition : un pédiatre néonatalogiste, un obstétricien, un pharmacologue, un anesthésiste-réanimateur, un pharmacien (ont été pressentis : Gilles Crépin, Jean-Paul Tillement, Jamil Hamza (anesthésiste et pédiatre) et Elizabeth Eléfan) ;

proposition votée

— un groupe de travail sur *la mortalité maternelle et périnatale en maternité*, dirigé par M. Gilles CRÉPIN. Composition : Claude Sureau, Bernard Salle, Paul Vert, Jacques Milliez, Claudine Bergoignan-Esper et G. Bréart ;

proposition votée

— la réactivation du groupe de travail sur *l'aménagement du temps scolaire*, initié par Michel ARTHUIS et maintenant dirigé par Pierre BÉGUÉ et Yvan TOUITOU ;

proposition votée

3. Jacques CAEN présente un groupe de travail sur *les cellules souches de sang de cordon et le cordon lui-même en médecine régénérative*. Composition : Jean-Pierre Cazenave, Georges Uzan, Alexandre Mignon et Pierre Jouannet.

Ce groupe de travail doit rentrer dans le cadre de la Commission I et la proposition est votée.

4. Patrice TRAN BA HUY propose un groupe de travail, rattaché aux Commissions IX et XVII, sur *l'intérêt et les indications de l'amygdalectomie* qui a été supprimée dans la nomenclature. Composition : Yves Chapuis, Claude-Henri Chouard, Henri Laccourreye (président), François Legent (rapporteur), Yves Logeais, Michel Malafosse.

Proposition votée.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

- **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 3^{ème} division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. Marcel ROCHE, décédé.
M. Cláudio Tadeu DANIEL-RIBEIRO (Rio de Janeiro) est élu.
- **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 4^e division, section hygiène et épidémiologie**, en remplacement de M. Yves BUISSON, élu membre titulaire.
M. Yves JUILLET est élu.

Séance du mardi 24 mars 2009

Présidence, Géraud LASFARGUES, *président*

ORDRE DU JOUR

Rapports

Le recours aux donneurs vivants en transplantation d'organes par Yves CHAPUIS, au nom d'un groupe de travail de la Commission XVII.

Demande de classement en station climatique de la ville de Saint-Dié (Vosges) par Christian-François ROQUES et Patrice QUENEAU, au nom de la Commission XII.

Information

Demande de classement de la commune de Rochefort-Sur-Mer (Charente-Maritime) en station hydrominérale par Pascale JEAMBRUN et Patrice QUENEAU, au nom de la Commission XII.

Communications

Intérêt et limites de l'examen histopathologique des biopsies de villosités choriales par Dominique CARLES (Hôpital Pellegrin — Bordeaux), Fanny PELLUARD, Raphaëlle MANGIONE, Alain LIQUIER, Jacques HOROVITZ, Robert SAURA.

Le traitement initial du cancer du rein. Hier, aujourd'hui, demain par Bertrand DUFOUR (Hôpital Américain — Paris)

Acquisition des performances dans un cas d'ectrodactylie par Alain MILHAUD, Charles PIUSSAN†, Adalbert KAPANDJI, Michèle MATHIEU, Pierre-Louis DOUTRELLOT (Amiens).

Séance du mardi 31 mars 2009

Présidence, Géraud LASFARGUES, président

ORDRE DU JOUR

Chronique historique

L'oxygénothérapie, jouvence du vieillissement par Émile ARON.

Communications

Objectifs et fonctionnement d'un centre de référence et de prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte par Bertrand GODEAU (Hôpital Henri Mondor — Créteil).

Anticorps monoclonaux antiplaquettaires et leurs applications cliniques par Changgeng RUAN (Jiangsu Institute of hematology — Suzhou — China).

Communiqué

À propos de l'échinococcose alvéolaire par Yves CHAPUIS.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3320×10 pages = 33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 € la page éditée.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, maladies et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à quatre tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine

16, rue Bonaparte

75272 Paris Cedex 06

Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55

Email : odette.demonts@academie-medecine.fr

Printed in France

Le Directeur de la publication M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1^{er} juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2009, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 3^e trimestre 2009 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD

