

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES – SITE COCHIN

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR
Sciences de la Vie et de la Santé
Ecole Doctorale : Droit-Gestion-Relations internationales
Discipline : Ethique médicale et biologique

présentée et soutenue publiquement
par Marie-France Mamzer-Bruneel
le 10 décembre 2008

Sujet :
Analyse critique des pratiques cliniques et de recherche dans
le champ de la transplantation rénale : enjeux éthiques

Jury :

Pr. Christian Hervé	Président
Pr. Henri Kreis	Directeur de thèse
Pr. Yvon Lebranchu	Rapporteur
Pr. Jean-Paul Squifflet	Rapporteur
Dr. Anne-Marie Duguet	Examineur
Pr. Christophe Legendre	Examineur
Pr. Emmanuel Morelon	Examineur

Mes remerciements vont :

Tout particulièrement à **Christian Hervé**

A **Henri Kreis**

A **Christophe Legendre**

A **Fabrice**, mon mari,

A **Pierre** et **Marie**, mes enfants

A toute ma famille

A ceux qui m'ont soutenue

A mes amis

A mes collègues

Aux membres du CPP ILE DE FRANCE II

Un remerciement spécial à **Danièle**,

Emmanuelle, **Michèle**,

Marie-Françoise, **Eric**, **Frank** ...

*« Avant, je vivais dans l'espoir
de la greffe ;
depuis, je vis avec la crainte de
la perdre... »*

C.N. ,

5 semaines après sa
transplantation rénale, Année
2008.

TABLE DES MATIERES

Introduction	7
I - Avènement de la médecine expérimentale dans la pratique clinique.....	11
I. 1 - Intégration de la démarche expérimentale à la pratique médicale	11
I. 2 - Emergence du concept d'Evidence-Based Medicine	12
I. 3 - Mise en place de l'encadrement de la recherche sur l'homme	13
I.3.1 - Les dispositions internationales	13
I.3.2 - Apparition d'une distinction entre soin et recherche	14
I.3.3 - La mise en place de la réglementation française.....	16
I.3.3.1 - La France en retrait	16
I.3.3.2 - Evolution de la définition de la recherche.....	19
I.3.3.3 - Les recherches sur échantillons biologiques	20
I.3.3.4 - Le traitement informatique des données médicales	21
I.3.3.5 - Les évolutions attendues	22
I.3.4.- Positionnement des comités de protection des personnes	22
II - Etat des lieux de la pratique médicale dans le champ de la transplantation rénale	26
II.1 - Pratique clinique de la transplantation et normes	26
II.1.1- Mise en place du cadre légal et réglementaire	26
II.1.2- Missions de l'Agence de la Biomédecine	28
II.1.2.1 - Attribution et répartition des greffons.....	28
II.1.2.2 - Evaluation de l'activité de transplantation.....	29
II. 2 - La pratique clinique de la transplantation est innovante	30
II.2.1- Evolution des indications.....	30
II.2.1.1 - Evolution du profil des candidats à la transplantation rénale....	30
II.2.1.2 - Evolution des critères d'acceptabilité des greffons	32

II.2.2 - Evolution du traitement immunosuppresseur utilisé	32
II.2.3 - Imprécision des modalités de surveillance	33
II.2.3.1 – Intérêt médical de la surveillance.....	33
II.2.3.2 - Eléments de la surveillance.....	34
II.2.3.3 - Exemple de la biopsie du greffon.....	35
II.2.4 - Inexistence des recommandations de bonnes pratiques cliniques.....	39
II.2.5 - L'organisme de l'être humain est médicalement modifié par la transplantation.....	40
II.2.6 - Information du patient.....	42
II. 3 - Multitude des besoins de recherche en transplantation	44
II.3.1 - Déterminants de la recherche.....	45
II.3.2 - Outils de la recherche clinique en transplantation.....	46
II.3.2.1 - Les essais thérapeutiques.....	46
II.3.2.2 - Les Registres.....	49
II.3.2.3 - Les recherches sur échantillons biologiques	51
II.3.3 - Difficultés de la recherche en transplantation.....	52
II.3.3.1 - Financement des recherches.....	52
II.3.3.2 - Protection des personnes	54
II. 4 - Mécanismes de compensation.....	56
II.4.1 - Pharmacovigilance médicale avancée.....	56
II.4.2 - Production de savoir à partir de la pratique : exemple des pathologies émergentes.....	59
II.4.2.1 - Documentation de cas cliniques exceptionnels.....	59
II.4.2.2 - Etudes rétrospectives	60
 III - La rapide évolution des pratiques médicales, influencée par l'histoire et la société, est sous-tendue par des enjeux éthiques.....	 62
 III. 1 - Le souci de bienveillance motive les extensions d'indications médicales, tant à la transplantation qu'aux prélèvements.....	 62
III.1.1 - Les représentations médicales de la pénurie mobilisent un sentiment d'injustice qui préside à l'action des médecins transplantateurs.....	 62

III.1.2 - L'observation des pratiques objective une extension des indications motivée par le souci de bienveillance et d'équité.....	66
III.1.3 - La responsabilité médicale est engagée par les dérives inacceptables induites par la pénurie et menaçant le respect des droits de l'homme	68
III.1.4 - Le constat médical de la pénurie opérationnelle d'organes remet en cause les critères historiques de choix des greffons	71
III. 2 - Le bouleversement des pratiques médicales s'inscrit dans une cinétique de progrès qui place la transplantation rénale dans un champ thérapeutique à part	73
III.2.1 - Les principales avancées cliniques de la transplantation suivent une démarche empirique qui vient étayer un postulat fondateur.....	73
III.2.1.1 - La prééminence de la transplantation s'est établie sur un postulat.....	73
III.2.1.2 - La nécessité de recherche en transplantation rénale relève du principe de responsabilité.....	75
III.2.1.3 - L'intrication conceptuelle entre recherche et soin, couplée au manque de moyens, favorise les dérives des médecins transplantateurs.....	77
III.2.2 - La relation médecin/malade est influencée par ces particularités	79
III.2.2.1 - L'information préalable à la greffe.....	80
III.2.2.2 - L'information pendant le suivi de la greffe.....	82
IV - L'organisation du dispositif de régulation de la recherche n'est pas adaptée	85
IV. 1 - La finalité de la distinction entre soins et recherche est éthique	85
IV. 2 - Le retour aux textes fondateurs de l'éthique de la recherche chez l'homme ouvre une piste.....	86
Conclusion	89
Bibliographie	90
Annexes	105

Introduction

Figure emblématique de la médecine moderne expérimentale, la transplantation rénale clinique a vu le jour au cours des années 1950, après une phase d'expérimentation longue et difficile. En effet, si les expérimentations animales avaient permis de mettre au point la technique chirurgicale(1-3), les premières expérimentations humaines ont abouti à des échecs cuisants et répétés(4). A cette époque, la pratique médicale, tout comme celle de la recherche, était régie par les règles de droit commun, mais en l'absence de traitement alternatif disponible pour sauver d'une mort certaine les malades atteints d'insuffisance rénale chronique, ces échecs n'ont pas remis en question le bien-fondé de cette voie de recherche, ignorée alors par la société civile. L'accueil de la première greffe, réalisée en France avec un rein prélevé chez un donneur vivant consentant en 1952, est tout particulièrement représentatif. Cette transplantation, réalisée en urgence une nuit de Noël chez un jeune charpentier ayant détruit son unique rein en tombant d'une échelle, fut largement diffusée au grand public via la grande presse. Son accueil fut tout à fait favorable, bien que le patient soit décédé dans un tableau d'anurie après quelques jours seulement de fonctionnement du greffon, ayant donné l'espoir d'un succès. La finalité de cet acte était double : tenter de sauver un sujet d'un accident mortel et tester l'hypothèse selon laquelle il était possible de restaurer une fonction rénale à une personne atteinte d'une défaillance rénale irréversible, en lui greffant un rein prélevé chez une tierce personne vivante et bien portante. Le niveau d'incertitude d'un éventuel succès thérapeutique était à son maximum, cette transplantation s'inscrivait en revanche clairement dans un effort de recherche international. La faisabilité du geste chirurgical chez l'homme, déjà démontrée par quelques expérimentations réalisées avec des reins prélevés sur des cadavres, n'avait jusqu'alors pas permis de permettre la survie du receveur. Il s'agissait de tester l'hypothèse selon laquelle l'usage d'un rein prélevé chez un donneur vivant en pleine santé permettrait la restauration de la fonction de l'organe après la greffe. L'échec médical de cette transplantation, réalisée grâce à la demande insistante d'une mère désespérée devant l'issue inexorablement fatale de l'insuffisance rénale de son fils, était la conséquence du niveau de développement insuffisant de l'état des connaissances scientifiques. Les premiers succès durables de transplantation rénale n'allaient être

obtenus que deux ans plus tard aux Etats-Unis, de nouveau grâce à des organes prélevés chez des donneurs vivants, cette fois génétiquement identiques aux receveurs (jumeaux homozygotes)(5). Ce sont ensuite les progrès réalisés dans le domaine de l'immunologie et de la thérapeutique, notamment l'apparition des premières thérapeutiques immunosuppressives, qui ont permis la survie de malades ayant été greffés avec des reins prélevés chez des sujets sains en dehors du contexte de la jumeauité. L'étape suivante, autorisée par les travaux des neurophysiologistes définissant la notion de « coma dépassé » à la fin des années 1950(6), est représentée par la réalisation en 1963 du premier prélèvement d'organes chez un sujet chez lequel une destruction cérébrale avait été diagnostiquée, maintenu artificiellement à cœur battant par des techniques de réanimation médicale. Cette avancée décisive, qui seule, permettait la transplantation des autres organes vitaux que les reins, permit très vite l'augmentation du nombre des transplantations, à l'origine de la confirmation de l'intérêt de ce traitement en terme de santé publique. La pratique clinique de la transplantation rénale s'est alors développée chronologiquement en même temps que la pharmacologie clinique, à l'ère de la médecine fondée sur les preuves. Les deux hypothèses initiales ont finalement été formellement démontrées : il était possible techniquement de greffer chirurgicalement aux patients insuffisants rénaux un organe étranger et de leur restaurer ainsi une fonction rénale. La reproductibilité des résultats observés en autorisa la démonstration scientifique. Une particularité évidente de cette médecine de remplacement la distinguait d'emblée des traitements classiques. Elle n'était ni une technique chirurgicale, ni un traitement médical, ni même une association des deux. Elle requérait, en plus, l'usage d'un organe humain provenant d'un être humain différent. La disponibilité de cet organe conditionnait formellement la réalisation du traitement, sans en garantir la réussite. En un demi-siècle, la procédure expérimentale périlleuse qu'était la transplantation rénale était reconnue comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, alors même qu'en parallèle, d'autres traitements substitutifs (la dialyse péritonéale et l'hémodialyse chronique) s'étaient développés, eux-mêmes indispensables à la réalisation des transplantations. Ce sont la publication des résultats d'une part, et les multiples témoignages des patients transplantés avec succès d'autre part, qui ont contribué à en faire le traitement de l'insuffisance rénale terminale le plus convoité, en l'absence d'essai comparatif

rigoureusement conduit de ces traitements entre eux. Pourtant, la transplantation reste encore aujourd'hui un traitement particulièrement complexe, dont l'exercice médical est limité à la structure hospitalo-universitaire, et le succès individuel n'est toujours pas exclusivement conditionné par la disponibilité d'un greffon, ni même par ses qualités intrinsèques. Les risques et les incertitudes restent nombreux et imparfaitement maîtrisés, en dépit des immenses progrès médicaux réalisés au cours des dernières décennies sous l'impulsion des exigences scientifiques imposées à l'industrie pharmaceutique et du développement des connaissances en sciences fondamentales. Les prises de décisions médicales en situation d'incertitude restent quotidiennes, notamment lorsqu'il s'agit de concrétiser l'indication d'une transplantation en procédant à une inscription sur la liste d'attente, ou lorsque les pathologies observées sont les conséquences paradoxales des progrès médicaux, soit directement (par un effet iatrogène), soit indirectement (en participant à l'émergence de nouvelles pathologies). Actuellement, enfin, si les résultats globaux des greffes de reins sont excellents à court terme [la probabilité de survie du greffon à un an dépasse 90% depuis quelques années en France par exemple(7)], le pronostic individuel d'un patient reste difficile à établir, et chaque extension des indications est susceptible d'interférer avec les résultats. Les résultats à plus long terme, quant à eux, ne s'améliorent plus que très peu depuis au moins 10 ans(7). De nouveaux enjeux médicaux et scientifiques apparaissent tels que la nécessité d'essais thérapeutiques prolongés et le souci d'ajustement des traitements aux nouvelles stratégies de greffe et aux besoins de chaque individu. De nouvelles questions émergent en raison de la pénurie opérationnelle d'organes, qui représente le facteur limitant de la transplantation. Ainsi, malgré son aboutissement apparent, la transplantation rénale reste-t-elle un champ de recherche très vaste.

Ce travail de recherche et de réflexion cherche à tracer des frontières entre le soin et la recherche dans le champ médical de la transplantation rénale. Sans remettre en cause les fondements éthiques d'une telle distinction, qui seront rappelés dans une première partie, la seconde partie vise à exposer les faits issus de l'observation des pratiques et de la littérature médicale qui gommant une frontière historiquement très floue. Une troisième partie abordera les enjeux éthiques sous-tendant l'évolution rapide des pratiques médicales, influencée par l'histoire et la société, à l'origine de cette situation. Un questionnement sur l'adaptation du dispositif actuel d'encadrement de la recherche à

la pratique de la greffe en France en découlera. Les méthodes utilisées couplent les recherches bibliographiques, l'observation participative de l'exercice clinique et de la pratique de recherche, illustrées à travers quelques exemples et les rapports officiels de l'Agence de la Biomédecine, mais aussi des enquêtes menées auprès des professionnels de la transplantation, soit par questionnaires, soit par entretiens semi-directifs. Il est question, à la lumière de cette analyse des pratiques, de rediscuter les fondements éthiques d'une vision purement dichotomique entre soin et recherche, dans le contexte des thérapeutiques innovantes, lorsque la finalité première de la recherche est dédiée à la personne soignée.

I - Avènement de la médecine expérimentale dans la pratique clinique

I.1 - Intégration de la démarche expérimentale à la pratique médicale

La pratique médicale s'enrichit de la démarche expérimentale à partir du dernier quart du XIX^{ème} siècle, lorsque la médecine commence à devenir efficace sur la maladie, sous l'impulsion de Claude Bernard. Dans son livre « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale », publié en 1865, Claude Bernard définit la démarche empirique comme celle qui consiste à reproduire des routines apprises tant qu'elles ont l'air de marcher, sans s'interroger sur leur bien-fondé, et à innover de façon aléatoire, lorsque ces stratégies sont mises en échec. L'attitude expérimentale y est définie par opposition comme n'admettant que des connaissances préalablement démontrées, confirmées par des faits. Cette démarche suppose la conception de plans expérimentaux. La pensée médicale cesse alors de chercher à appliquer sans réserve un enseignement dogmatique. Certaines des connaissances acquises avant toute expérimentation humaine, soit par analogie, en extrapolant à l'homme les résultats d'expériences réalisées chez l'animal, soit au gré des pratiques cliniques(8) ne sont retenues comme justes qu'après leur validation par des expériences et des tests statistiques. Elles deviennent alors susceptibles de participer au fondement de l'exercice clinique. La connaissance scientifique ne peut plus se contenter des preuves occasionnelles que les pratiques cliniques offrent par hasard. Il est nécessaire de contrôler, par un protocole expérimental, ce qui a pu être appris par l'observation, ainsi que les hypothèses générées par les travaux de laboratoire. Il devient donc logique de privilégier les recherches prospectives, permettant de mieux contrôler les facteurs constants, et donc de mieux analyser les comportements variables, au détriment des recherches rétrospectives d'interprétation plus difficile, où rien n'est maîtrisé. Les progrès qui s'en sont suivis au cours du XX^{ème} siècle, grâce à l'augmentation des recherches effectuées chez l'être humain, ont abouti à l'exercice actuel de la médecine. Le XX^{ème} siècle voit ainsi progressivement la médecine basée sur des intentions, être remplacée par une médecine fondée sur des preuves.

I.2 - Emergence du concept d'Evidence-Based Medicine

Développé dans ce contexte, sous l'impulsion des épidémiologistes canadiens de la McMaster Medical School au début des années 1980, le principe consiste à proposer une méthode d'intégration dans la pratique du nombre croissant des données publiées dans la littérature(9, 10). La finalité de cette approche est l'amélioration de la qualité des soins apportés aux patients, en fondant autant que possible les décisions cliniques sur des preuves issues de la recherche médicale(11). Les preuves y sont définies comme les données actuelles de la littérature les plus probantes, obtenues par le biais d'études cliniques systématiques, essentiellement les essais cliniques contrôlés et randomisés et les méta-analyses, mais aussi les études transversales ou de suivi, lorsqu'elles sont bien construites et qu'il s'agit d'évaluer un test diagnostique ou de pronostiquer l'évolution d'une maladie.

La démarche qualifiée de démarche « Evidence Based Medicine », ou « EBM », exige la formulation d'une question claire et précise à partir des problèmes médicaux posés par un patient, dans le but de définir la bonne conduite à tenir pour lui, à partir d'une lecture extensive et critique de la littérature. La formulation appropriée de la question n'est pas simple car elle nécessite de décomposer les déterminants de cette question. Les caractéristiques du patient et l'issue clinique recherchée doivent être précisément définies, ainsi que le type d'intervention envisagée et ses alternatives valides. La recherche des données pertinentes de la littérature devient alors possible, via des bases de données bibliographiques informatisées accessibles par Internet, dont certaines d'entre elles sont même devenues spécialisées et fournissent des revues systématiques, des méta-analyses et des synthèses « EBM » toutes prêtes, couvrant des domaines entiers de la médecine. L'évaluation de la validité et l'intérêt des résultats publiés est en effet une étape cruciale dans la bonne utilisation de ces données de la littérature, de nombreuses recherches médicales publiées n'ayant en effet pas la pertinence ou la rigueur méthodologique pour fonder une décision clinique.

I.3 - Mise en place de l'encadrement de la recherche sur l'homme

I.3.1 - Les dispositions internationales

La nécessité de l'encadrement des pratiques de recherche sur l'« être humain » est clairement apparue aux yeux du monde entier à l'occasion du procès des médecins nazis à Nuremberg, après les abus inacceptables perpétrés sur des sujets humains au cours de la seconde guerre mondiale. Les conclusions de ce procès ont été rédigées sous la forme d'un ensemble de normes : le code de Nuremberg, qui, dès 1947, pose les dix premiers principes éthiques de la recherche biomédicale (Annexe 1). Le consentement éclairé y est défini comme le préalable absolu à la conduite de la recherche impliquant des êtres humains. En 1964, la Déclaration d'Helsinki, adoptée par la 18^{ème} assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale, vient compléter et modifier le code de Nuremberg, et renforcer de fait l'encadrement de la recherche biomédicale. Ce premier texte déontologique et supranational introduit l'obligation de soumettre chaque protocole de recherche pour « examen, commentaires, avis, et le cas échéant, pour approbation à un comité d'éthique constitué à cet effet ». L'Association Médicale Mondiale est née à Paris en 1947 à l'initiative de la British Medical Association. Elle réunit des représentants d'associations nationales de médecins, indépendantes des pouvoirs politiques ou administratifs en six fédérations, qui ont fait évoluer progressivement la déclaration initiale. La dernière version, adoptée en l'an 2000 à Edimbourg, a fait l'objet de l'addition de deux notes explicatives lors des assemblées générales de 2002 à Washington et 2004 à Tokyo (Annexe 2). Elle s'adresse autant aux médecins qu'aux autres chercheurs engagés dans la recherche biomédicale (article 1) et se présente en 3 parties. L'introduction pose les principes de l'exercice médical, de la recherche biomédicale et de leur interdépendance. Elle précise que les principes éthiques énoncés sont applicables à toute forme de recherche sur l'être humain, y compris les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes (article 1). La deuxième partie explicite des principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale. Ceux-ci concernent bien sûr la validité scientifique du protocole (par la nécessité des pré-requis, l'écriture d'un vrai protocole expérimental et un encadrement adapté), mais introduisent

l'obligation de transparence, autant des objectifs que des moyens de la recherche vis-à-vis d'un regard indépendant sur la recherche. Elle rappelle le primat de la personne dans toutes ses dimensions sur la recherche, et insiste sur la nécessaire positivité de la balance bénéfice/risque, sans interdire la recherche sur volontaires sains. Elle précise la qualité de l'information nécessaire et les modalités de recueil d'un consentement libre et éclairé. Enfin, elle édicte des règles de responsabilité pour les chercheurs et les éditeurs (qui engageraient leur responsabilité en cas de publication d'études réalisées dans des conditions non conformes aux principes énoncés). La troisième partie impose une protection renforcée des sujets lorsque la recherche est conduite au cours d'un traitement, en ajoutant des principes additionnels aux précédents qui s'y appliquent déjà, de fait. L'article 32 précise le champ des thérapeutiques innovantes, permettant au médecin de recourir, avec le consentement éclairé du patient, à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il « juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé, ou de soulager les souffrances du malade ». Ces mesures, autorisées lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique, s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, doivent alors « dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité ». Il est précisé que toute nouvelle information ainsi obtenue doit être consignée, et le cas échéant, publiée.

I.3.2 - Apparition d'une distinction entre soin et recherche

L'obligation d'une distinction entre soin et recherche n'est apparue qu'au cours des années 1970, lors de l'émergence de la société civile dans la régulation de la recherche. C'est aux Etats-Unis que les premiers « Institutional Review Board » (IRB) ont été créés, à la suite de la publication en 1966 d'un article de H.K. Beecher(12), qui dénonçait dans le *New England Journal of Medicine*, vingt-deux exemples de recherches conduites chez l'homme sans consentement, ni même information préalable des personnes enrôlées. Ces recherches, toutes publiées dans d'excellentes revues, avaient été réalisées avec l'accord de nombreuses autorités officielles (armée, responsables de santé publique de différents états des Etats-Unis, administrations des hôpitaux les plus prestigieux) et avaient parfois entraîné des conséquences néfastes pour

les personnes qui y avaient été soumises, toutes à leur insu(12). La première commission nationale pour la protection des sujets humains en recherche biomédicale (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) fut ainsi créée en 1973. Elle publia en 1979 le rapport Belmont(13) (Annexe 3), qui constitua très rapidement, la base éthique et légale de la réglementation nord-américaine sur la recherche clinique. Ce texte définit pour la première fois le terme de « recherche » comme une activité qui cherche à vérifier une hypothèse, à permettre de tirer des conclusions et, partant de là, à élaborer un savoir généralisable ou à y contribuer. Il souligne également, pour la première fois, la confusion susceptible d'exister entre recherche et soin des patients et appelle à en distinguer clairement les frontières. La distinction entre la recherche d'une part, et l'administration d'une thérapie admise de l'autre, y est considérée comme essentielle, notamment de manière à reconnaître les activités qui doivent être examinées pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche. Face à une pathologie, quand la communauté médicale est d'accord sur la conduite à tenir, le traitement cesse d'être une recherche et devient une pratique dont les interventions ont pour unique objectif d'améliorer le bien-être d'un patient et dont on peut espérer une réussite. C'est la finalité de l'acte qui préside à la distinction entre les deux activités qui peuvent se superposer. Le terme d'exercice de la médecine y est décrit comme faisant référence aux interventions conçues dans le seul but d'améliorer le bien-être d'un patient avec une bonne chance de réussite, le but de l'exercice médical étant de fournir un diagnostic, un traitement préventif ou curatif pour une personne particulière. A l'opposé, la recherche est une activité visant à vérifier une hypothèse et à en tirer des conclusions, et de ce fait, cherchant à développer ou contribuer à des connaissances en vue de leur généralisation. D'après ce texte néanmoins, le fait qu'un clinicien s'éloigne de façon assez nette de l'exercice courant ou admis de la médecine, dans le cadre de l'application d'une innovation thérapeutique, ne constitue pas nécessairement en soi une recherche. Le fait qu'une procédure soit « expérimentale », c'est-à-dire nouvelle, non vérifiée, ne la placerait donc pas automatiquement dans le champ de la recherche. Seules les procédures radicalement nouvelles devraient faire l'objet d'une recherche officielle préalable. La recherche et l'exercice de la médecine sont compris comme susceptibles

de se dérouler conjointement, notamment lorsque la recherche a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'une thérapie.

En 1997, le Conseil de l'Europe, instance supranationale produisant de la réglementation à l'échelle de l'Europe dans le domaine des droits de l'homme, adopte à son tour, le premier texte contraignant en matière de recherche biomédicale en date du 4 avril 1997 : la « convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine ». L'objectif de cette convention est de protéger « l'être humain dans sa dignité et son identité et garantir à toute personne, sans discrimination, le respect de son intégrité et de ses autres droits et libertés fondamentales ». Le protocole concernant la recherche biomédicale est ouvert à ratification depuis 2005, mais n'est toujours pas entré en vigueur. Une directive européenne, votée en avril 2001 (la directive 2001/20/CE), et concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres, relative à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais cliniques, s'impose finalement à tous les états membres, en 2004. Trois axes s'en dégagent : donner un cadre légal européen à la recherche et harmoniser les pratiques entre les États membres, mettre en place une base de données européenne qui répertorie les essais conduits dans les différents États et une autre qui répertorie les effets indésirables observés, renforcer la protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale, en particulier les personnes vulnérables. La directive introduit la notion d'« essais non interventionnels », mais ne s'intéresse qu'aux essais thérapeutiques.

I.3.3 - La mise en place de la réglementation française

I.3.3.1 - La France en retrait

La situation française est restée longtemps complexe du point de vue juridique, imposant un exercice clandestin de la recherche sur l'être humain. En effet, les actes de recherche invasifs étaient illégaux, constituant une atteinte non autorisée à l'intégrité du corps humain. L'activité médicale sans but thérapeutique était interdite. Or, une ordonnance datée du 28 septembre 1967 relative aux autorisations de mise sur le marché

des médicaments, exigeait que le fabricant démontre aussi bien l'innocuité de son produit dans les conditions normales d'emploi, que son intérêt thérapeutique. Les modalités de telles vérifications n'étant pas précisées, le système reposait depuis 1941 sur la conviction clinique d'experts-cliniciens de renom, plutôt que sur l'administration de preuves selon des méthodes référencées(14). En 1975, un arrêté, publié le 16 décembre et transposant une directive européenne, imposait une mise à niveau des procédures d'autorisation de mise sur le marché en exigeant la présentation d'essais cliniques contrôlés, et d'essais précliniques sur l'homme sain. Ces derniers, autrement nommés « essais de phase I » avaient comme justification première des motifs scientifiques : après les études biologiques et les essais chez l'animal, et avant les premiers essais thérapeutiques sur les malades, il était besoin d'étudier la tolérance et la pharmacocinétique chez des hommes sains, pour des raisons de validité des résultats, susceptibles d'être faussés par les pathologies. Les juristes étaient formels et la jurisprudence constitutive du droit médical tendait à considérer les essais de phase I comme punissables pour les motifs suivants : « administration de substances nuisibles à la santé », « coups et blessures volontaires », voire « empoisonnement »(14). Une loi était donc indispensable pour les faire sortir de l'illégalité, en les autorisant explicitement, comme le soulignait le Comité Consultatif National d'Ethique(15), peu de temps après sa création par décret, dans son avis n° 2 du 9 avril 1984 consacré aux « Essais de nouveaux traitements chez l'Homme ». Dans cet avis, le CCNE prenait par ailleurs position en faveur de la mise en œuvre de comités d'éthiques, soumettant la réalisation d'une recherche à l'obtention d'un avis favorable. Le 5 février 1988, le Conseil d'Etat rendait un rapport appelé « Rapport Braibant » qui soulignait de nouveau la nécessité de l'intervention du législateur. En effet, les recherches scientifiques appliquées à l'homme n'étaient toujours pas autorisées en France. Au-delà des essais pratiqués chez les volontaires sains, c'était en fait la finalité expérimentale des essais qui posait des problèmes, y compris lorsqu'ils étaient pratiqués chez des malades parallèlement à leur prise en charge. Le Sénat adopte finalement, dans le cadre de sa séance du 12 octobre 1988, une proposition de loi relative à « la protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale », évolution d'une proposition de loi relative aux essais chez l'homme déposée le 2 juin 1988 par les sénateurs Huriet et Sérusclat. Transmise à l'Assemblée Nationale, la loi « Huriet-Sérusclat » est adoptée le

20 décembre 1988. Elle instaure un premier cadre véritable à la recherche biomédicale en France, définissant les recherches biomédicales comme « les essais ou expérimentations organisés sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Elle exigeait des investigateurs d'une part, une déclaration à l'autorité compétente (Agence du médicament pour les essais thérapeutiques et Direction Générale de la Santé pour les autres recherches) et d'autre part, la soumission de leur projet à un Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB), en vue de recueillir son avis, consultatif. Elle tentait d'opérer une distinction franche entre deux types de recherches en fonction de la potentialité d'un bénéfice direct pour le sujet, s'inspirant ainsi de la déclaration d'Helsinki qui faisait une distinction analogue entre recherches cliniques et non cliniques (distinction abandonnée par la suite lors de la révision d'Edimbourg)(16). La recherche « avec bénéfice individuel direct », sorte de recherche thérapeutique dont le but était de soigner, s'opposait à la recherche « sans bénéfice individuel direct », non thérapeutique et purement dédiée à l'acquisition de nouvelles connaissances, sur la base de la différence de finalités entre ces deux pratiques. La recherche à visée thérapeutique s'intégrant à une démarche de soin, la personne y restait une fin en soi, traitée par un médecin pour améliorer sa santé et alléger ses souffrances. A l'inverse, la finalité première de la recherche étant de tester des hypothèses afin d'enrichir des connaissances, la personne qui y participait, devenait un moyen dans une visée d'intérêt collectif avant celui de l'intérêt individuel. La recherche sur volontaires sains était, par essence, le prototype de la recherche sans bénéfice individuel direct. Cette loi, qui envisageait dans sa conception de traiter de la recherche chez l'homme très généralement, répondait très bien aux besoins des recherches portant sur les médicaments innovants et promus par l'industrie pharmaceutique, mais ne satisfaisait pas les chercheurs français, qui, en parallèle, développaient une recherche institutionnelle dans des domaines très variés (épidémiologie, physiopathologie, chirurgie, dispositifs médicaux, etc....)(17). La recherche chez l'homme était « légalisée », les investigateurs étaient légalement protégés mais la complexité du dispositif leur semblait disproportionnée avec les risques minorés de leurs recherches non pharmaceutiques. La communauté des chercheurs académiques européens partageaient d'ailleurs ce sentiment et, considérant la promotion institutionnelle non

commerciale menacée dans son ensemble, multipliait les mises en garde dans ce sens par voie de presse médicale(18-20).

I.3.3.2 - Evolution de la définition de la recherche

L'encadrement réglementaire de la recherche clinique en France est de nouveau profondément remanié en 2004, à l'occasion de la nécessaire transposition de la directive européenne 2001/20/CE, relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais cliniques. Alors que cette directive ne visait que la recherche portant sur les médicaments, les révisions des législateurs français ont simultanément porté sur l'encadrement des recherches portant sur l'« être humain »(21), sur les prélèvements biologiques d'origine humaine(22) et sur les données personnelles (loi dite CNIL 2004-801). Cette révision majeure de la législation française comblait ainsi les quelques lacunes de la loi Huriet-Sérusclat, apparues à l'usage dans le champ des essais cliniques médicamenteux, mais étendait le dispositif de régulation aux autres types de recherches biomédicales. L'article L1121-1 du nouveau Code de la Santé Publique y définit désormais les recherches biomédicales comme « toutes les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Le Promoteur devient la « personne physique ou personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu ». C'est lui qui soumet le protocole de recherche à l'avis d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et à l'autorité compétente. Il a le devoir de contracter une assurance couvrant les conséquences éventuelles de cette recherche. L'investigateur désigne la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu. Le système de déclaration des recherches à une autorité compétente différente selon le type de recherche est remplacé par un système d'autorisation, délivrée par une autorité compétente unique(23), après expertise du dossier et avis favorable d'un CPP. La notion de recherche avec ou sans bénéfice individuel direct disparaît (décret du 26 avril 2006), au profit de l'évaluation de la balance bénéfice/risque, imposée par la directive européenne. Désormais, on distingue deux types de recherches : la recherche interventionnelle et la recherche non

interventionnelle, pour laquelle la stratégie médicale n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève donc de la pratique courante, dans le cadre d'un consensus professionnel. La notion d'intervention s'applique à toutes les procédures supplémentaires (qu'elles soient invasives ou non), ajoutées pour les besoins de la recherche lors de la prise en charge clinique habituelle. Par ailleurs, la nouvelle réglementation introduit les principes de minimisation de la douleur, de la peur ou des contraintes, ainsi que celui de la primauté de la personne, par rapport à celle des intérêts de la science ou de la société(21). Une certaine diversité dans les recherches est reconnue, et les règles d'encadrement sont modulées en fonction de cette diversité, notamment au regard des risques plus ou moins importants auxquels sont exposées les personnes. Néanmoins, les recherches effectuées, à l'occasion ou au décours de soins relevant des bonnes pratiques cliniques, sont désormais encadrées dans le respect des mêmes préoccupations éthiques et de protection des personnes que les autres recherches. La procédure réglementaire relève d'un régime qui se voulait simplifié, mais qui malheureusement l'est moins que prévu, en raison de l'oubli de l'extension de plusieurs simplifications obtenues pour les recherches biomédicales -extension du secret médical aux attachés de recherche clinique, procédure de déclaration simplifiée à la CNIL, déclaration simplifiée pour la constitution de collection d'échantillons biologiques(17).

I.3.3.3 - Les recherches sur échantillons biologiques

La recherche médicale sur l'être humain repose souvent sur des expériences réalisées *in vitro*, sur des échantillons biologiques d'origine humaine, qui peuvent provenir de tissus ou de fluides biologiques, vecteurs d'informations biologiques, génétiques ou non. Le cadre juridique pour la constitution des collections d'échantillons biologiques à visée de recherche et la conduite des recherches biologiques réalisées sur ces échantillons a été fixé explicitement par la révision des lois de bioéthique(22, 24, 25). Ces échantillons peuvent avoir été collectés dans trois circonstances prévues par la loi : dans le cadre d'une activité de soin diagnostique ou thérapeutique, dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale, ou dans le cadre dérogatoire des prélèvements dédiés primitivement à la recherche, récemment autorisé par la révision des lois de

bioéthique(26). Il est en effet désormais possible d'effectuer des prélèvements biologiques dans le seul but de la recherche, à condition toutefois que les contraintes subies soient négligeables pour la personne, qu'elle en ait été dûment informée au préalable, et qu'elle ait donné son consentement. L'utilisation à des fins de recherche d'échantillons biologiques humains collectés dans une visée de soin devient par ailleurs possible, tout comme l'utilisation pour des recherches différentes, à condition que la personne ne s'y soit pas opposée, ou qu'un Comité de Protection des Personnes dûment consulté, ait rendu un avis favorable, et qu'une déclaration d'activité(24, 25) ait été faite auprès du ministère de la recherche. Cette requalification n'est toutefois pas autorisée lorsque les échantillons doivent donner lieu à des analyses génétiques. Dans ces situations, le patient doit avoir reçu une information précise sur la nature et la finalité de l'examen. Son consentement doit être exprès, écrit, et révocable à tout moment.

I.3.3.4 - Le traitement informatique des données médicales

Le traitement informatique des données collectées pour une recherche portant sur les personnes est soumis à la loi du 6 janvier 1978, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, qui stipule qu'avant son début effectif, le traitement des données collectées pour la recherche est subordonnée à la saisine du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) puis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Ces dispositions concernent tous les types de recherche, qu'il s'agisse d'une recherche biomédicale, d'une recherche en épidémiologie, parfois exclusivement fondée sur des données collectées à cet effet dans un registre, ou d'une recherche sur échantillons biologiques, dès lors qu'il s'y associe un fichier et des données contenant une information en lien direct avec la personne. En effet, les fichiers (éventuellement informatisés) contiennent le plus souvent des données personnelles, qu'elles soient nominatives, anonymes ou codées, sur l'origine des donneurs, leur filiation, ainsi que des données cliniques et biologiques. Ces informations, indispensables à l'exploitation de la collection, en constituent le caractère sensible. Elles imposent le respect des règles énoncées par la « loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, dont la Commission Informatique et Libertés » (CNIL) est

garante. La modification de cette loi en 2004(27) a consacré la possibilité d'une simplification des formalités dans le domaine de la recherche médicale, selon des méthodologies standardisées, dans la mesure où les recherches biomédicales sont conduites suivant les strictes exigences législatives et réglementaires. Il est ainsi désormais possible, dans ce cadre restreint, de simplifier la procédure en adoptant une méthodologie de référence, établie en concertation avec le « comité consultatif de la procédure simplifiée de déclaration des essais cliniques ». Cette méthodologie couvre désormais tous les traitements de données personnelles des recherches biomédicales telles que définies par l'article 1121-1 du code de la santé publique, y compris les essais de pharmacogénétique, et permet à l'organisme déclarant, dès lors qu'il satisfait à l'ensemble des conditions définies, de n'adresser à la CNIL qu'un seul engagement de conformité à ladite méthodologie.

I.3.3.5 - Les évolutions attendues

Le nouveau dispositif est encore imparfait. Le projet de loi « Patient, santé et territoires » prévoit de définir la recherche clinique comme une recherche sur la personne en distinguant trois nouvelles catégories : les recherches interventionnelles, celles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables, et les recherches non interventionnelles. Toutes seront soumises à l'avis d'un CPP.

I.3.4 - Positionnement des comités de protection des personnes

La répétition des abus ayant démontré l'inefficacité d'une régulation de la recherche sur l'homme reposant soit sur un autocontrôle des médecins et chercheurs, soit sur celui de l'Etat, l'idée de l'intervention d'un comité indépendant issu de la société civile fait son chemin. En 1964 déjà, la Déclaration d'Helsinki introduisait dans son article 13 l'obligation de soumettre le protocole de recherche à un comité d'éthique indépendant. La première intégration obligatoire de tels comités dans le processus de régulation de la recherche devient effective en 1974, aux Etats-Unis, soit dix ans plus tard, avec la création des « Institutional Review Board » (IRB), constitués de chercheurs et de profanes. En France, ce sont les hôpitaux et les grands centres de recherches qui se

dotent dans un premier temps volontairement de « comités d'éthique locaux », qui rendent des avis dénués de portée juridique sur les problèmes éthiques suscités par la recherche sur l'homme. Le « Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé » ou CCNE, créé par décret en 1983 et qui avait prôné la légalisation de la recherche en France dans son avis n° 2 du 9 avril 1984 consacré aux « Essais de nouveaux traitements chez l'Homme », préconisait pourtant la soumission obligatoire des protocoles de ces recherches à des comités d'éthique spécifiques, dont l'avis favorable deviendrait un préalable indispensable à la mise en œuvre de toute recherche. Devant cet état de fait, le CCNE recommande, en novembre 1988, que ces comités soient dotés d'une légitimité officielle, visant à réduire les disparités et modes de fonctionnement et de gestion. Il ne recommande plus de donner une force contraignante aux avis rendus, considérant d'une part que cela entraînerait des difficultés (recours, mise en œuvre moyens permettant d'en assurer l'exécution), et d'autre part, que l'on ne pouvait contraindre qu'au nom de la loi, et non de l'éthique ou de la morale. Néanmoins, le CCNE ne s'oppose pas à ce que la saisine des comités soit obligatoire(28). Le mois suivant, la loi Huriet-Sérusclat instaure légalement les CCPPRB, dont la composition est pluridisciplinaire et dont l'exercice des missions est conçu comme totalement indépendant. L'avis rendu par le CCPPRB, qui pouvait être « favorable » ou « défavorable », était dépourvu de force obligatoire et ne valait ni autorisation ni interdiction de recherche. En cas d'avis favorable, le promoteur adressait une lettre d'intention concernant le projet de recherche à l'autorité administrative compétente selon la nature de la recherche (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - Afssaps - ou Direction Générale de la Santé, selon les recherches). Il pouvait parallèlement mettre immédiatement en œuvre la recherche, l'autorité compétente gardant toutefois un pouvoir de suspension ou d'interdiction de la recherche à tout moment, indépendant de l'avis du CCPPRB. Si l'avis était défavorable, le comité était tenu de l'adresser à l'autorité compétente et la conduite de la recherche était suspendue durant un délai de 2 mois. Le silence de l'autorité compétente gardé pendant ce délai pouvait être interprété comme une décision implicite d'acceptation de la mise en œuvre de la recherche. Différents rapports parlementaires ont spécifié les difficultés de fonctionnement auxquelles étaient confrontés les CCPPRB. En 1994, le rapport Mattei « La vie en questions : pour une éthique biomédicale » signale une carence du

système concernant le suivi des effets indésirables par l'Administration. Le rapport Huriet, rendu en 2001, avait pour finalité de procéder à une évaluation des textes existants et de proposer des modifications. La loi du 9 août 2004 modifie les dispositions concernant ces comités. Ils deviennent des Comités de Protection des Personnes (CPP) qui n'ont pas pour unique mission de vérifier que les conditions de la recherche sont conformes à la réglementation. Pour permettre aux comités l'exercice de leur double évaluation (scientifique et éthique) en toute légitimité, les membres sont répartis désormais équitablement entre deux collèges distincts imposant une parité entre les représentants de la communauté scientifique (qui inclut des infirmières) et celle de la société civile. L'avis rendu est délibératif, la validité des délibérations est subordonnée à la réunion d'un quorum quantitatif (présence de 7 membres au moins) et qualitatif (dont 3 appartiennent au premier collège, avec au moins une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistiques ou d'épidémiologie et 3 sont issus du deuxième collège, comprenant au moins un représentant des associations agréées de malades et d'usagers des systèmes de santé). Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents. En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante. Les avis rendus par le CPP sont désormais « décisionnels » et non plus « consultatifs ». Ils ont valeur d'autorisation. Dans le cadre d'un avis défavorable, le promoteur ne peut plus passer outre, cela équivaut à une interdiction de la recherche. Toutefois, la loi a prévu un recours. Le promoteur, dans un délai de 15 jours, peut demander, auprès du Ministre de la Santé, le réexamen de son dossier par un autre CPP. Ce deuxième comité est désigné par le Ministre de la Santé. Entre temps, les autres CPP se sont vus communiquer l'avis défavorable rendu par le CPP saisi en premier. Cet avis est indépendant de l'autorisation de l'autorité compétente qui peut, de son côté, s'opposer à la mise en œuvre de cette recherche, quel que soit l'avis du CPP.

Le périmètre d'action officiel des CPP s'étend au-delà de celui de l'Afssaps, avec la pleine responsabilité de la régulation des recherches répondant à la définition des recherches portant sur les soins courants, l'évaluation de la pertinence éthique des constitutions de collections d'échantillons biologiques, des projets de recherche à partir de ces échantillons, de l'information et des modalités de recueil du consentement des personnes ayant fait l'objet de ces prélèvements. Les CPP ont enfin la responsabilité

d'accorder aux chercheurs une dérogation à l'obligation de retour aux personnes source en cas de désir de requalification d'échantillons biologiques. Cette requalification est le préalable indispensable à toute réutilisation d'échantillons biologiques dans une finalité différente de celle pour laquelle ils ont été collectés.

II - Etat des lieux de la pratique médicale dans le champ de la transplantation rénale

II.1 - Pratique clinique de la transplantation et normes

II.1.1 - Mise en place du cadre légal et réglementaire

Lorsqu'en 1952, la première transplantation rénale humaine est réalisée en France avec un rein de donneur vivant, les médecins ayant participé au prélèvement auraient pu, compte tenu de l'absence de cadre juridique adapté, être condamnés pour coups et blessures volontaires, ou pour atteinte à l'intégrité corporelle d'une personne sans finalité thérapeutique pour elle. Les conditions dans lesquelles les médecins se sont ensuite autorisés, au début des années 1960, à prélever des organes chez des sujets en état de mort cérébrale, furent tout aussi illégales malgré les récentes avancées des travaux scientifiques dans le domaine de la neurologie, qui définissaient sans équivoque la notion de « coma dépassé »(6). Ces prélèvements, réalisés en dehors de tout encadrement, n'ont été possibles que grâce à la confiance qui existait encore vis-à-vis de la conscience des médecins. Les controverses engendrées par la pratique de la transplantation d'organes à ses débuts, autant au sein de la communauté médicale(29), que dans la société civile, ont néanmoins rapidement imposé l'établissement de règles encadrant la pratique des prélèvements et la distribution des organes, préalable indispensable à l'essor de la transplantation. L'encadrement juridique de la pratique de la greffe et des prélèvements d'organes s'est alors progressivement mis en place, permettant encore une fois aux médecins de sortir de leurs démarches clandestines. Ce n'est qu'en 1968 que l'on sort du vide juridique, par le biais d'un arrêté ministériel autorisant les « prélèvements des organes à des fins thérapeutiques en salle d'opération ». La même année, une circulaire définit officiellement les critères légaux de la mort par destruction cérébrale et autorise les prélèvements sur les personnes décédées(30). La demande d'organes croît au fur et à mesure du nombre des succès de transplantations et en 1976, la loi Caillavet est votée (31). Elle tentait d'apporter des solutions acceptables à la demande croissante d'éléments provenant du corps humain. La notion de consentement présumé du défunt y était introduite. Elle impliquait que des prélèvements à visée thérapeutique pouvaient être effectués sur le corps d'un défunt dès

lors que la personne n'avait pas fait connaître de son vivant son opposition à ces prélèvements. Initialement, ce sont les médecins et chirurgiens, pionniers de la transplantation, qui ont tenté d'en organiser l'activité, d'en établir les règles et de les faire appliquer très rapidement après leurs premiers succès. C'est dans cette optique qu'ils se sont mobilisés en France, et ont créé en 1969, l'association France Transplant. Cette association privée, reconnue d'utilité publique, au statut régi par la loi de 1901, a conservé la charge de l'organisation des greffes en France jusqu'en 1994, année de promulgation des lois de bioéthique qui précisent les principes juridiques qui régissent l'utilisation des éléments et produits du corps humain(32). La notion de don est alors introduite dans la loi. La notion de consentement présumé y est conservée. Une agence d'état, l'Etablissement français des Greffes (EfG), créée par les lois de bioéthique(33) est substituée à l'association France Transplant pour l'ensemble de ses missions : gestion de la liste des patients en attente de greffe, répartition et distribution des organes et promotion du don. Le refus peut être exprimé par une inscription sur un registre national automatisé, mais le médecin a désormais l'obligation de recueillir le témoignage de la famille, s'il n'a pas connaissance de la volonté du défunt. L'article 21 de cette loi prévoyait un nouvel examen du texte par le parlement dans un délai de 5 ans après son entrée en vigueur. Cette disposition s'inspirait du constat selon lequel le fondement scientifique de la loi était en constante évolution. L'encadrement national des activités de prélèvements et de transplantations s'articule désormais autour d'un système d'autorisation portant sur les activités d'une part, et les établissements susceptibles de les exercer, d'autre part. Le principe de l'inscription des patients dans la perspective d'une greffe sur une liste d'attente nationale, mise en place par l'association France Transplant est consacré, la gestion de cette liste étant alors reprise par l'Etablissement français des Greffes (art L. 1252-4 du Code de la santé publique). La première révision des lois de bioéthique n'a finalement vu le jour que 10 ans plus tard, au terme d'une navette parlementaire longue nécessitant la réunion d'une commission mixte paritaire. La loi est adoptée le 8 juillet 2004, et érige le prélèvement et la greffe d'organes au rang de priorité nationale(22). Elle prévoit le remplacement de l'Etablissement français des Greffes par une autre agence : l'Agence de la Biomédecine dont le champ des responsabilités est élargi, incluant à la fois le domaine de la greffe mais aussi ceux de la reproduction, de la recherche sur l'embryon et de la génétique

humaine(22). De nouveau, il est inscrit dans le texte même de la loi, la nécessité de sa révision.

II.1.2 - Missions de l'Agence de la Biomédecine

Etablissement public administratif d'état, l'Agence de la Biomédecine est placée sous la tutelle du Ministre chargé de la Santé. Ses missions sont définies par l'article L1418-1 du code de la santé publique modifié par la loi 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique(22). Son champ de compétences dans le domaine de la greffe est étendu. Elle participe à l'élaboration et à l'application de la réglementation et de celles de règles de bonnes pratiques, ainsi qu'à la formulation de recommandations. Elle assure le relais de l'information scientifique vers le parlement et le gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques pour les activités relevant de sa compétence et propose les orientations et les mesures en conséquence. Elle a aussi la mission de promouvoir la qualité, la sécurité sanitaire et la recherche médicale et scientifique pour les activités relevant de sa compétence. Elle doit suivre, évaluer, et le cas échéant, contrôler les activités médicales et biologiques relevant de sa compétence et veiller à la transparence de ces activités. Elle se doit de promouvoir le don d'organes, de tissus et de cellules issus du corps humain, et de mettre en œuvre un suivi de l'état de santé des donneurs d'organes afin d'évaluer les conséquences éventuelles du prélèvement sur la santé des donneurs vivants. Elle enregistre enfin l'inscription des patients sur la liste d'attente nationale de greffes, en assure la gestion, et procède à l'attribution des greffons. Elle établit un rapport annuel d'activité, rendu public.

II.1.2.1 - Attribution et répartition des greffons

La gestion de la liste d'attente nationale, la répartition et l'attribution des greffons sont donc, en France, sous la responsabilité de l'Agence de la Biomédecine. Les règles de répartition, rédigées par des groupes d'experts, après une concertation avec les médecins au niveau national, ont pour objectif de réduire les inégalités d'accès aux greffons entre les malades et d'optimiser l'efficacité de la répartition des organes. Il n'en reste pas moins que la médiane de la durée d'attente d'une greffe de rein sur la liste

nationale était de 17,9 mois en 2006, témoignant de la pénurie d'organes, avec des variations considérables selon les régions et les équipes(34). La profondeur de la pénurie a progressivement conduit la réflexion sur les pistes à suivre en vue d'augmenter le nombre des organes disponibles pour la greffe, vers un élargissement très large des critères d'acceptation des greffons.

II.1.2.2 - Evaluation de l'activité de transplantation

L'Agence de la Biomédecine s'est vue attribuer par le législateur les missions de suivre, évaluer, et le cas échéant, contrôler les activités médicales relevant de sa compétence(22). L'ensemble de la démarche d'évaluation de l'activité de transplantation rénale par l'Agence de la Biomédecine repose sur les données de la base « Cristal », conçue en 1994 par l'Etablissement français des Greffes, dans la continuité du système d'information de l'association France Transplant, pour gérer le recueil et la transmission des informations nécessaires à une telle évaluation. Ce sont les équipes de greffes qui renseignent dans ce registre les informations relatives aux patients qu'elles prennent en charge. Les données enregistrées concernent non seulement des caractéristiques démographiques, mais aussi des données médicales, régulièrement mises à jour, et ce, dès l'inscription sur la liste d'attente et pendant toute la période de suivi. Des nouvelles sont en effet requises au moment de la transplantation, puis une fois par an jusqu'à la perte du greffon ou au décès. Ces informations sont utilisées règlementairement pour la gestion de la liste d'attente d'une part, et pour l'évaluation des activités de greffe. La base Cristal est par ailleurs présentée par l'Agence de la Biomédecine comme « source de connaissance épidémiologique » sur les défaillances d'organes(7). A ce titre, et alors que les courbes de survie rapportées dans les rapports d'activité annuels sont « volontairement limitées et ajustées sur un seul facteur à la fois », les données sont également exploitées, en tant que données à visée de recherche épidémiologique, pour des études multivariées, dont les résultats peuvent faire l'objet de communications orales dans des congrès ou de publications scientifiques(7). Cette utilisation de données recueillies dans une visée d'évaluation, dans le cadre de travaux à visée de recherche épidémiologique et de santé publique, est présentée comme une valorisation susceptible de favoriser l'implication des équipes de greffe dans la qualité

et l'exhaustivité de la saisie des données, en échange d'une implication dans les travaux de recherche. Il est question de « cercle vertueux » et la plupart des hôpitaux sont dotés de technicien(nes) d'études cliniques qui ont en charge la saisie des données issues des dossiers médicaux des patients. Enfin, l'Agence de la Biomédecine a mis au point en 2007 dans le cadre de sa mission d'évaluation de l'activité de greffes, un « indicateur de qualité » de l'activité des équipes, mis à leur disposition pour « se situer par rapport à la moyenne nationale, engager une démarche d'auto-évaluation et, le cas échéant, améliorer leurs pratiques ». A défaut d'un référentiel de bonnes pratiques autorisant une véritable démarche d'évaluation de la qualité des soins, l'indicateur retenu a été conçu pour permettre de comparer la fréquence des échecs de la greffe à un an (définie comme l'arrêt de fonction du greffon ou le décès du malade survenant moins d'un an après la greffe) observée dans chaque équipe à celle observée à l'échelon national. Il s'agit donc d'un indicateur de résultats.

II.2 - La pratique clinique de la transplantation est innovante

II.2.1 - Evolution des indications

II.2.1.1 - Evolution du profil des candidats à la transplantation rénale

Chaque indication de transplantation rénale relève d'une décision médicale particulière, prise au terme d'un processus complexe incluant une évaluation médicale complète, une estimation individuelle du rapport bénéfice/risque, une information détaillée du patient, un temps de réflexion et, bien sûr, l'expression de son adhésion au projet thérapeutique proposé. Les nombreuses publications concernant la transplantation rénale font toutes état d'une augmentation statistique de la qualité de vie et de la survie des patients insuffisants rénaux chroniques, quels que soient leur âge ou leurs comorbidités, en comparaison avec la dialyse, en référence aux résultats publiés(35, 36). En parallèle, les contre-indications absolues, très peu nombreuses, se résument aux rares impasses chirurgicales ou contre-indications anesthésiques, aux cancers évolutifs ou aux refus des patients. Le recensement et l'étude objective de l'évolution du nombre et de la nature des indications médicales ne peuvent pourtant se faire que par l'intermédiaire de

l'étude des patients inscrits sur la liste d'attente nationale. En effet, la concrétisation de l'indication médicale de transplantation rénale pour un patient donné se fait en France par l'intermédiaire de cette inscription, qui officialise et définit légalement la candidature à la transplantation de chaque patient. Les principales caractéristiques de ces patients ont été publiées et diffusées chaque année successivement par l'Etablissement français des Greffes, ensuite par l'Agence de la Biomédecine, dans le cadre de leurs missions d'évaluation et de transparence. La consultation de ces différents rapports d'activité permet des photographies successives des critères d'éligibilité des candidats à une transplantation rénale, permettant d'en suivre l'évolution. La répartition des candidats par tranches d'âge affiche notamment un accroissement de la part respective des patients âgés de plus de 65 ans. Cette tranche d'âge ne comptait, en effet, encore que pour 2,4% des patients en attente d'un greffon rénal le 31 décembre 1998(37), avant de croître doucement pour atteindre 6,6% en 2002(38) puis 9,2% en 2007. Au cours de cette dernière année, les patients âgés de plus de 65 ans représentaient 10,7% des nouveaux inscrits sur la liste d'attente(7) et 338 patients appartenant à cette tranche d'âge ont pu être transplantés(7). Ce glissement vers les âges les plus élevés aura très certainement un impact sur la survie des patients et des greffons. Cette évolution de l'âge des candidats à la transplantation n'est pas la seule modification démographique susceptible d'influencer l'évolution et les pratiques post-transplantations(39). La part respective des diverses néphropathies causales s'est aussi modifiée au fil du temps au profit des causes vasculaires. Ainsi, la proportion des néphropathies secondaires au diabète de type 2, qui n'était que de 1,7% en 1997, a quasiment doublé en 5 ans, atteignant 3,5% en 2002(38), avant de doubler de nouveau au cours des 5 années suivantes, pour représenter 7% des causes d'insuffisance rénale des candidats à la greffe(7). Ces deux modifications profondes et concernant un grand nombre de patients sont assorties d'une probabilité indiscutablement élevée pour que les profils des candidats à la transplantation soient plus complexes, notamment en termes d'état vasculaire sous-jacent, et en nombre de comorbidités associées(40). Le deuxième grand type de mutation du profil des candidats à la transplantation rénale concerne le nombre de greffes antérieures reçues et le degré d'immunisation des candidats(41, 42). Ainsi, en 2007, plus d'un candidat sur 4 était en attente d'une re-transplantation, et la proportion de patients immunisés dans le système HLA préalablement à la greffe en

liste d'attente atteignait au premier janvier 2007, respectivement 17,5 et 7,2% selon que le taux d'anticorps anti-HLA considéré était entre 6 et 79% ou de 80% ou plus(7).

II.2.1.2 - Evolution des critères d'acceptabilité des greffons

De nombreux facteurs participent à la définition de la qualité des reins parmi lesquels l'âge, la qualité des vaisseaux, les antécédents de la personne, la cause du décès. Un rein n'est donc pas nécessairement équivalent à un autre rein, et l'analyse de ces différents paramètres entre en jeu dans l'évaluation *a priori* de la fonctionnalité d'un futur greffon. Un rein idéal serait le rein morphologiquement normal d'un sujet jeune, en bonne santé, sans antécédents et prélevé dans de bonnes conditions. Le nombre de tels greffons mis à disposition des transplantateurs est faible et insuffisant à répondre à la demande d'organes. Le rapport d'activité de l'Agence de la Biomédecine permet de dresser l'évolution du panorama des prélèvements réalisés depuis quelques années. L'augmentation de l'activité de prélèvements observée en France, qui y est rapportée, est caractérisée numériquement par une hausse de 8,3% permettant d'obtenir le chiffre de 24,7 donneurs par million d'habitants, jamais atteint par le passé(7). Cette augmentation d'activité est dans les faits exclusivement liée à une augmentation des donneurs âgés et décédés de causes cardiovasculaires, caractéristiques associées statistiquement à un risque de qualité suboptimale pour les greffons, qualifiés alors de greffons « limites », « marginaux », ou provenant de donneurs retenus sur des « critères élargis »(43). Ainsi, le pourcentage de patients décédés de moins de 50 ans a diminué depuis 1994, pour ne plus représenter que moins de 50% en 2007. A l'inverse, le nombre de patients prélevés de plus de 65 ans progresse constamment. Les causes de décès cardiovasculaires représentent plus de la moitié des causes de décès des donneurs(7).

II.2.2 - Evolution du traitement immunosuppresseur utilisé

Assez vite, il est apparu indispensable, à la lumière des échecs initiaux, d'associer un traitement immunosuppresseur à l'organe greffé(4). Les premières tentatives consistant en une irradiation corporelle totale ont été rapidement arrêtées,

apparaissant dès le début des années 1960 comme trop toxiques. Il a fallu attendre l'usage de l'association des corticostéroïdes avec l'azathioprine, puis les premiers traitements d'induction par sérum anti lymphocytaire pour que la transplantation rénale devienne un traitement réellement disponible, alternative valable à l'hémodialyse, qui se développait en parallèle, apparaissant d'emblée contraignante et coûteuse(44). Par la suite, l'usage de la ciclosporine, au début des années 1980, permit la diminution des doses de stéroïdes. La mortalité des patients, qui avoisinait jusqu'alors les 40%, descendit enfin autour de 10%, tandis que la survie à 1 an des greffons se maintenait autour de 60%(45). A la même période, les premiers anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes T apparaissaient avec l'OKT3. Au cours des années 1990, d'autres traitements sont devenus disponibles dont le tacrolimus, le mycophénolate mofétil, et les inhibiteurs de mTorr (rapamycine, everolimus), et d'autres anticorps monoclonaux (Ac anti-CD25 notamment). Aujourd'hui, nous disposons de nombreuses molécules utilisées dans d'innombrables combinaisons, qui semblent globalement toutes donner des résultats satisfaisants à court terme(46). Le nombre des molécules disponibles et leurs multiples combinaisons décrites avec des succès précoces, comparables à l'occasion des essais cliniques réalisés et publiés, autorisent donc un certain degré de liberté dans les modalités pratiques de la prescription des traitements immunosuppresseurs, aboutissant à des pratiques très hétérogènes.

II.2.3 - Absence de modalités de surveillance

II.2.3.1 - Intérêt médical de la surveillance

La surveillance médicale d'un patient après transplantation rénale est avant tout un acte médical bienveillant dédié au patient. La transplantation rénale n'est en effet pas un traitement dont l'administration ponctuelle entrainera la guérison définitive d'une insuffisance rénale chronique terminale. C'est au contraire le plus souvent un traitement dont les effets suspensifs sur le symptôme sont dépendants de la prise quotidienne et prolongée de médicaments pharmacologiquement actifs, dont certains sont eux-mêmes générateurs d'une toxicité rénale. La problématique est rendue encore plus complexe par le fait que la réapparition d'une insuffisance rénale, ou que la survenue d'un rejet aigu, seront le plus souvent cliniquement muettes. Les patients ne

ressentent donc pas physiquement de bénéfice à prendre ce traitement, ils en supportent en revanche les contraintes, sont soumis à leurs risques, et en subissent éventuellement les effets secondaires. Si la finalité du suivi médical des patients après transplantation rénale est donc bien le patient, ses objectifs sont multiples, tournés vers le dépistage d'anomalies, en vue d'une intervention corrective précoce, lorsqu'elle est possible. Le soulagement immédiat d'un symptôme n'est pas l'objet d'une consultation de suivi programmée. Il est pourtant logique de penser que la qualité de la surveillance médicale mise en œuvre est susceptible d'interférer avec l'évolution clinique individuelle, et de conditionner le succès du traitement.

II.2.3.2 - Eléments de la surveillance

Aucune recherche scientifique n'a néanmoins jamais porté sur le rythme optimal des consultations après la transplantation, la durée de la surveillance spécifique dans le temps, ou les paramètres les plus pertinents à surveiller. Les pratiques sont éminemment variables d'un pays à l'autre, voire d'une ville à l'autre, quand ce n'est pas d'une équipe à l'autre au sein de la même ville(47). Suivant une approche pragmatique orientée par la logique et la pratique médicale habituelle, la surveillance porte sur l'examen clinique, incluant la mesure de quelques paramètres vitaux, la fonction rénale, mais aussi sur l'observance et la tolérance du traitement immunosuppresseur, ainsi que la survenue d'éventuelles complications. La durée du suivi n'est pas encore définie. La légitimité d'un suivi prolongé pendant toute la durée de la greffe paraît évidente, à la lumière de la nécessité de poursuivre le traitement destiné à retarder la perte du greffon, de la meilleure connaissance des complications au long terme, notamment tumorales, et des pathologies émergentes associées à la greffe, notamment infectieuses. La question, importante, du choix des outils de surveillance à utiliser, n'est pas davantage résolue, d'autant plus complexe que ces outils sont de plus en plus nombreux et sophistiqués, et que leur validation dans la population générale ne permet pas toujours une extrapolation dans le contexte particulier de la transplantation rénale, susceptible d'interférer avec la physiopathologie. Le choix d'un outil adapté à la surveillance de la progression de l'insuffisance rénale sur ce terrain serait donc théoriquement important. Ni la mesure de la créatininémie, dont les variations aiguës permettent pourtant de dépister un épisode de rejet aigu ou une toxicité aiguë des anticalcineurines, ni les formules d'évaluation de

la fonction de filtration glomérulaires telles que les formules de Cockcroft-Gault ou du MDRD, ne sont aussi reproductibles que la mesure du débit de filtration glomérulaire par les techniques de référence que sont la clairance de l'inuline et celle du iohexol(48-50). Coûteuses et contraignantes, ces techniques n'ont pas encore été utilisées longitudinalement sur un nombre de patients suffisant pour que l'on puisse définir complètement le(s) profil(s) évolutif(s) de l'insuffisance rénale après transplantation rénale. Certains centres de transplantation commencent à les utiliser dans le but de constituer un savoir. Le dosage de la protéinurie, en revanche a pu être identifié comme étant le témoin évolutif d'un facteur de risque précoce et indépendant d'une moins bonne survie du patient et du greffon. L'intérêt de sa surveillance, pour prédire l'effet bénéfique d'un traitement antiprotéinuriant sur la survie du patient, est en revanche encore inconnu(51). Les modalités de la surveillance de l'adaptation du traitement immunosuppresseur par le dépistage d'une capacité de réponse alloimmune spécifique résiduelle chez chaque patient - aussi bien sur le versant cellulaire qu'humoral - sont en pleine maturation. Elles offrent l'espoir d'une optimisation des résultats de la transplantation rénale, via un ajustement des traitements immunosuppresseurs aux résultats de tests fonctionnels ciblant les lymphocytes T in vitro(52), au dépistage et à la surveillance des spécificités des anticorps anti-HLA, témoins de l'alloimmunité humorale(53).

II.2.3.3 - Exemple de la biopsie du greffon

Il existe dans la littérature médicale internationale un passionnant débat sur l'intérêt et le statut des biopsies de greffons rénaux réalisées systématiquement dans le cadre du suivi post-transplantation rénale(54). Ces biopsies, parfois réalisées avant même la transplantation, à titre de référence, peuvent participer à la sélection des greffons. Lorsqu'elles sont réalisées après la greffe, elles peuvent être faites soit à l'occasion d'une manifestation clinique anormale, à visée diagnostique, soit à titre systématique selon des schémas prédéfinis. Certains les considèrent alors comme des outils précieux utilisés pour la surveillance des greffons, permettant notamment de dépister des rejets infracliniques ou de surveiller l'évolution de la néphropathie chronique d'allogreffe, et l'adaptation secondaire du traitement immunosuppresseur de

chaque patient(55), d'autres en font des outils de recherche, performants pour étudier notamment la constitution, l'évolution et la physiopathologie de la néphropathie chronique d'allogreffe(56). Afin de clarifier les attitudes et les attentes des médecins transplantateurs vis-à-vis des biopsies préimplantatoires et de suivi, nous avons réalisé une enquête par questionnaire, dont les résultats ont fait l'objet d'une communication affichée à l'occasion du congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT) en 2007(57). Le questionnaire conçu spécifiquement pour cette étude (Annexe 5) avait été envoyé par voie électronique aux responsables médicaux des programmes de transplantation rénale de quarante centres européens francophones, à la fin de l'année 2006. Sur les quarante centres sollicités, 39 ont répondu, et toutes les réponses étaient analysables. La seule indication consensuelle de biopsie du greffon rénal identifiée était la biopsie à visée diagnostique, proposée à l'occasion de l'apparition d'un point d'appel clinique (insuffisance rénale, apparition d'une protéinurie par exemple) (Figure 1). Les pratiques des centres vis-à-vis des biopsies préimplantatoires sont divergentes : bien que perçues comme des biopsies de référence utiles à l'interprétation des biopsies ultérieures par la majorité des centres (32/39, soit 82%), elles ne sont pratiquées à titre systématique que par 15 centres (38,5%), et deux centres n'en pratiquent jamais.

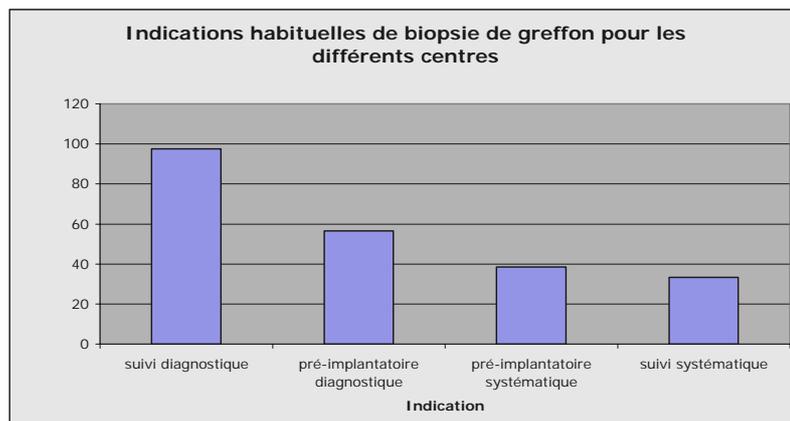


Figure 1

La réalisation pratique de ces biopsies préimplantatoires est en fait le plus souvent réservée aux situations d'incertitude sur la qualité du greffon, afin de

documenter l'acceptabilité d'un greffon ayant les caractéristiques cliniques d'un greffon marginal (Figure 2).

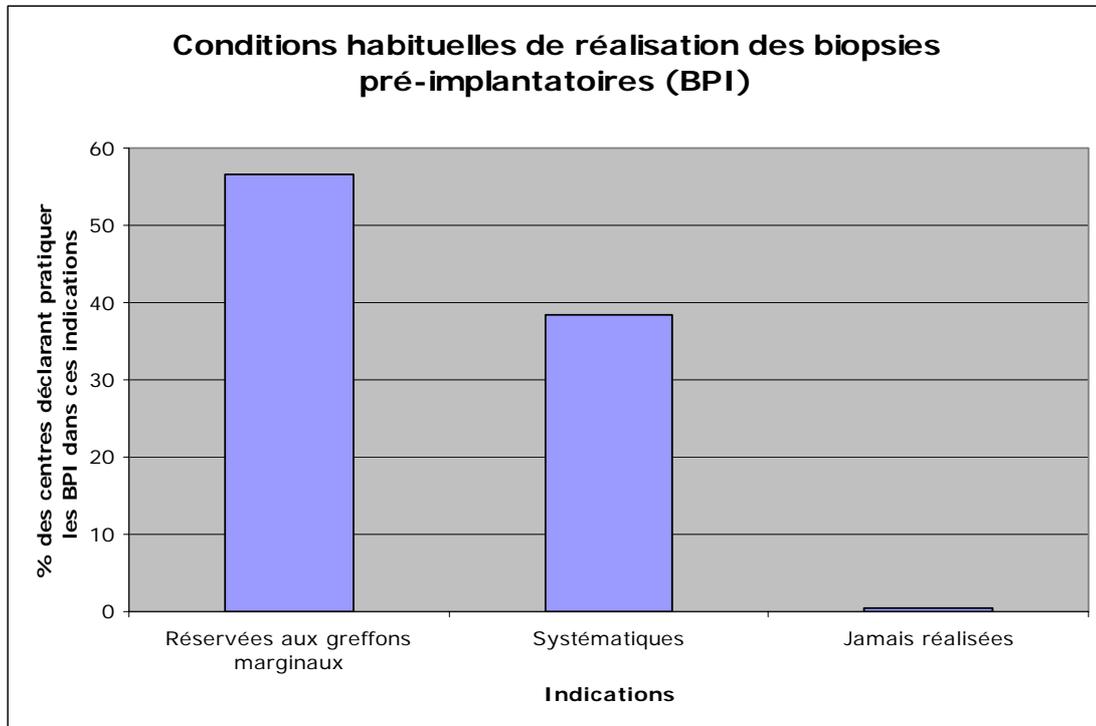


Figure 2

La décision d'acceptation du greffon, lorsque l'indication de la biopsie est diagnostique, est alors conditionnée par les résultats de l'analyse histologique plus de 3 fois sur 4 (78,5% des cas). La fiabilité de cet examen histologique n'est pas perçue comme absolue, car si 72% des transplantateurs interrogés considèrent que ces biopsies pourraient contribuer à la définition des greffons marginaux, près de la moitié d'entre eux n'y accordent pas de valeur pronostique. Cinquante-deux pour cent des transplantateurs y voient un outil de dépistage de lésions préexistantes chez le donneur. Sa réalisation pratique en est toujours confiée aux chirurgiens, la plupart la pratiquent avant la greffe (68%), les autres, juste après. L'usage d'un pistolet à biopsie est inconstant (44%). Certains considèrent que la pratique de cette biopsie n'est limitée par aucune contre-indication, d'autres l'excluent en cas de risque hémorragique accru anticipé (traitement anticoagulant du receveur ou décapsulation du rein greffé), d'autres encore refusent de la faire lorsque le greffon provient d'un donneur vivant. L'analyse

des pratiques des biopsies systématiques de greffon après transplantation est complexe. En effet, 32 centres sur 39 (82%) déclarent en réaliser (Figure 3). Environ un tiers d'entre eux (11 centres) en ont intégré la pratique dans le cadre de leurs procédures de surveillance habituelle, les deux autres tiers ne les pratiquent que chez les malades ayant accepté de participer à un protocole de recherche qui l'exige. Trois équipes déclarent envisager la mise en place de ces biopsies à visée de dépistage pour l'avenir.

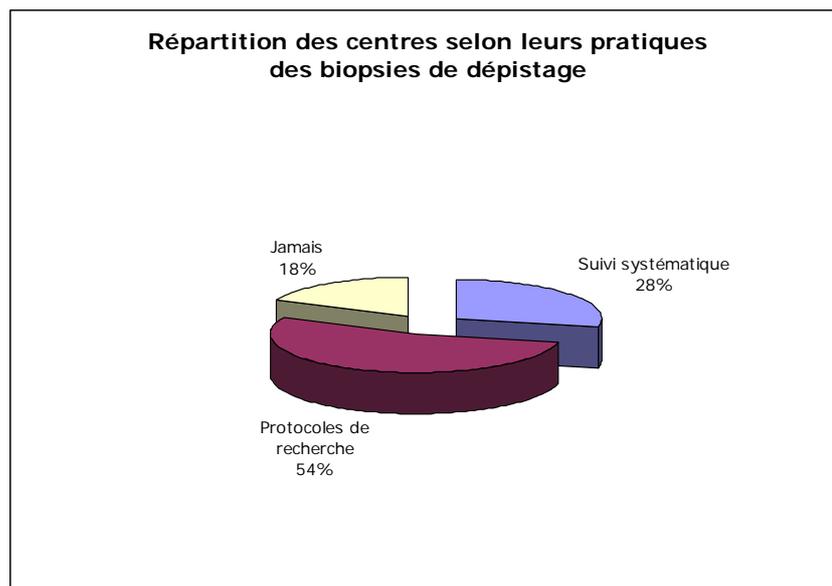


Figure 3

Le nombre moyen de biopsies systématiques réalisées dans les centres qui les pratiquent en routine est de 1,7 par patient. Le délai écoulé entre la transplantation et la première biopsie systématique est variable : 3 mois (8/11), 4 mois (1/11), ou 1 an (1/11). Aucun centre ne propose plus de biopsie systématique après 1 an d'évolution, délai habituel de réalisation de la dernière pour les centres qui en proposent plusieurs (7/11). Les attentes des cliniciens vis-à-vis de ces biopsies systématiques sont de trois ordres : diagnostique, pronostique et scientifique. Pour les centres qui les pratiquent en routine, ces biopsies ont un intérêt clinique permettant le dépistage d'un rejet aigu infra clinique, celui d'une toxicité des inhibiteurs de la calcineurine, ou d'autres lésions infra cliniques. Leur intérêt scientifique est généralement admis (82%), leur valeur pronostique est moins consensuelle (50%). Dans les équipes qui pratiquent des biopsies systématiques, 9% des patients en moyenne n'y sont pas soumis (extrêmes : 5 et 20%).

Les traitements anticoagulants ou anti-aggrégants plaquettaires sont considérés comme des contre-indications pour 36 et 49% des centres respectivement. Cinq centres ne proposent jamais de biopsie systématique aux receveurs de donneurs vivants ; trois n'ont cité aucune contre indication. Les modalités pratiques de ces biopsies sont variables. Chaque procédure permet le prélèvement d'un à deux échantillons (1,8 en moyenne), dont un fragment est souvent systématiquement congelé. Elles sont réalisées par voie percutanée au lit du patient, avec ou sans repérage échographique (73% des centres), majoritairement par un médecin expérimenté (un centre seulement déclare confier ces gestes à un interne seul) ou systématiquement en radiologie sous échographie (27% des centres).

II.2.4 - Inexistence des recommandations de bonnes pratiques cliniques

La transplantation rénale est un traitement complexe, considéré comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale sur la base de résultats publiés, qui démontrent son efficacité à large échelle. A ce titre, elle représente un véritable enjeu de santé publique, ce d'autant que le coût annuel pour la Sécurité Sociale d'un patient, en affection longue durée pour néphropathie chronique grave, était parmi les trois plus élevés en 2004 (23 900 euros), entre l'hémophilie (26 500 euros) et la mucoviscidose (21 500 euros), alors que celui des suites des transplantations d'organes, tous organes confondus, ne s'élevait qu'à 16 720 euros(58). Pourtant, il est vraisemblablement peu de traitements aussi peu codifiés, malgré quelques tentatives de recommandations internationales, publiées en 2000 et 2002 pour l'Europe(59, 60), puis en 2007 dans le cadre des K/DOQI (61, 62). Une mise à jour de ces recommandations est en cours actuellement, sous l'égide des KDIGO (National Kidney Foundation and Kidney Disease : Improving Outcomes) et de la société internationale de transplantation (The Transplantation Society). L'ampleur de la tâche est énorme, car il s'agit non seulement de normaliser la prise en charge des aspects spécifiques de la transplantation (indications, traitements immunosuppresseurs, modalités de suivi, prophylaxies associées), mais aussi celles des complications et comorbidités les plus fréquemment rencontrées : pathologies cardiovasculaires, complications tumorales, infectieuses, métaboliques, etc.... Or, pour être indiscutables, ces recommandations devraient reposer

sur la base d'études scientifiques contrôlées, alors que la plupart d'entre elles sont justifiées par des avis d'experts, en l'absence de données scientifiques disponibles. En France, c'est désormais officiellement la Haute Autorité de Santé (HAS), autorité publique indépendante à caractère scientifique, créée en 2004 par la loi 2004-810 relative à l'assurance maladie(63), modifiée par la loi 2007-1786 relative au financement de la sécurité sociale(64), qui a pour mission de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers de santé. Ces « bonnes pratiques » sont définies par la HAS comme des « propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif affiché est de servir de base à l'information des professionnels de santé, des patients et des usagers du système de soins sur l'état de l'Art et les données acquises de la science, afin d'améliorer la prise en charge et la qualité des soins. Dans le domaine spécifique de la transplantation, cette responsabilité est partagée avec l'Agence de la Biomédecine (22). Actuellement, la seule recommandation professionnelle française de bonnes pratiques cliniques en transplantation rénale, réalisée dans ce contexte, concerne la « prise en charge du suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal après les trois premiers mois », et date de novembre 2007(65).

II.2.5 - L'organisme de l'être humain est médicalement modifié par la transplantation

La greffe d'un rein, le plus souvent placé en fosse iliaque, modifie les rapports anatomiques de la région dans laquelle il est implanté et ces modifications sont susceptibles d'interférer avec la prise en charge clinique des patients. Les conséquences de ces modifications anatomiques sont variables, allant d'une augmentation du risque de pyélonéphrite aux dépens du greffon, en raison d'un possible reflux vésico-urétéral lorsque l'anastomose urinaire est de type urétéro-vésicale, en passant par un risque variable d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle « rénovasculaires » en cas de sténose de l'artère du greffon, voire de l'artère iliaque, en amont du greffon. La séméiologie de certaines affections peut s'en trouver modifiée, comme par exemple celle de la pyélonéphrite, qui, lorsqu'elle touche le greffon, n'entraîne pas de douleurs,

puisque les terminaisons sensibles sont interrompues. Les interférences avec les techniques habituelles de diagnostic et de traitement sont également possibles : il est facile (et logique) de changer de repère pour réaliser une ponction d'ascite si un greffon s'interpose en fosse iliaque droite, le diagnostic et la gestion d'une crise d'appendicite aiguë peuvent devenir plus complexes, et le retentissement sur le greffon d'un traitement radiothérapeutique de la prostate reste à évaluer. La progression de l'insuffisance rénale chronique elle-même est différente selon qu'elle s'installe sur des reins natifs ou qu'elle survienne dans les suites d'une transplantation(66). D'aggravation plus lente, l'insuffisance rénale chronique observée après transplantation rénale est une entité particulière, qui se développe dans le contexte d'un rein unique, soumise, non seulement à l'influence des comorbidités du patient (diabète, complications cardiovasculaires), mais aussi à l'influence des traitements immunosuppresseurs et des phénomènes immunologiques agressant le greffon. Enfin, le traitement immunosuppresseur nécessaire au long cours modifie à sa manière l'organisme des patients transplantés et son fonctionnement biologique. Sans insister sur les interférences médicamenteuses, nombreuses, qui compliquent l'usage de nombreuses drogues, à visée anti-infectieuses notamment, l'immunodépression thérapeutique induit malheureusement, du fait de son absence de spécificité, une susceptibilité aux infections, notamment virales, mais aussi un défaut d'immunosurveillance anti-tumorale, à l'origine d'une augmentation du risque tumoral. Les facteurs de risques cardiovasculaires sont influencés par la greffe et son environnement thérapeutique. La réflexion portant sur les différences de besoins secondaires à ces modifications profondes, que ce soit en termes de dépistage ou de prévention, définit à elle seule autant de champs de recherche. Enfin, la transplantation rénale est une médecine de remplacement, qui s'oppose dans son principe, aux médecines thérapeutiques et préventives. Elle ne se contente pas d'introduire dans un organisme un organe supplémentaire. Elle a pour particularité de tenter de modifier fondamentalement les mécanismes habituels de fonctionnement du corps à l'origine de la reconnaissance du soi et du non soi, dans le but de faire tolérer cet organe, étranger mais salutaire. Les capacités de défenses immunitaires, normales, s'en trouvent altérées, avec toutes les conséquences que l'on doit imaginer.

II.2. 6 – Information du patient

A la lumière des innombrables risques et incertitudes qui jalonnent encore le parcours médical des patients transplantés, l'information préalable à la transplantation est une étape capitale, qui devrait débiter de plus en plus précocement dans le cadre de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique. Cette information est complexe car son contenu inclut non seulement des renseignements d'ordre général portant sur les grands principes, les avantages et les risques des différents traitements de l'insuffisance rénale chronique disponibles, mais aussi sur les délais d'attente de greffe, les modalités d'attribution des greffons de donneurs décédés et les possibilités de greffes à partir de donneurs vivants. Les informations concernant plus spécifiquement les résultats de la transplantation se fondent principalement sur les données de la littérature. L'une des difficultés de cette information réside dans la nécessité de remplacer par une représentation réaliste l'image d'Épinal dont bénéficie actuellement la transplantation rénale, perçue comme le traitement de choix et souvent opposée dans l'esprit des patients aux autres traitements, stigmatisés quant à eux comme des traitements par défaut, véhiculant une perte de chance. Dans la réalité, la majorité des patients insuffisants rénaux chroniques est traitée successivement par les différentes techniques disponibles. En l'absence de donneur vivant volontaire d'emblée, notamment, le parcours de soins le plus fréquent pour un patient insuffisant rénal chronique est de débiter son traitement par une technique d'épuration extra-rénale, en attendant une transplantation rénale dont la durée de fonctionnalité (survie du greffon) est le plus souvent inférieure à l'espérance de vie du patient, justifiant la reprise de l'épuration extra rénale, le cas échéant, entre des retransplantations itératives. Les patients doivent par ailleurs comprendre que le pronostic individuel de chaque greffe conserve une part d'imprévisibilité, du fait des particularités singulières propres à chaque candidat et à chaque donneur. Ainsi, chaque greffon, provenant d'une personne humaine, véhicule des incertitudes, tandis que le profil des risques se modifie au fil du temps avec les progrès médicaux, mais aussi sous l'effet de l'élargissement des critères d'acceptation des greffons et d'éligibilité des receveurs(67).

Il n'existe pas de procédure formelle et systématique de recueil du consentement à la transplantation en France. Celui-ci est tacite dans la mesure où le processus d'inscription sur la liste d'attente fait suite à une démarche individuelle de candidature spontanée, sans laquelle l'inscription sur la liste d'attente n'est même pas envisagée. Bien entendu, le patient reste libre de refuser la transplantation jusqu'au dernier moment. Dans la pratique, il est rare qu'un patient inscrit sur la liste d'attente et appelé pour une transplantation, refuse au dernier moment, de s'y prêter.

Compte-tenu des difficultés énoncées par les transplantateurs français à assumer leur plus grande permissibilité vis-à-vis des critères de choix des greffons, nous avons réalisé en 2007, dans le cadre des travaux de la commission d'éthique de la SFT, une enquête sur la nature de l'information délivrée dans ce contexte. Le support de cette enquête était un questionnaire envoyé par courrier informatique à tous les médecins transplantateurs, membres de la SFT (Annexe 4). Elle visait les médecins et chirurgiens impliqués dans les greffes de chacun des organes vitaux. Cinquante-six réponses ont été obtenues sur les 482 membres destinataires de la proposition de participation à l'étude. La majorité des réponses provenait de médecins transplantateurs de reins (46/56). Bien que de petite taille, cet échantillon de la population des médecins francophones, impliqués dans la transplantation rénale, permettait de voir se dessiner des tendances. Le recours aux reins marginaux était inégal : plus de la moitié (24/46) estimait à plus de 20% le pourcentage de greffes réalisées dans leurs services avec des reins « limites » ; cinq d'entre eux évaluaient cette proportion à plus de la moitié de leur activité ; les autres, soit 48% n'en acceptaient jamais. Près des deux tiers des médecins impliqués dans la transplantation rénale, ayant répondu au questionnaire, déclaraient expliquer systématiquement les critères d'attribution des greffons aux patients, mais seuls 30% d'entre eux abordaient systématiquement l'éventualité de l'attribution d'un greffon limite. Cette information n'était systématiquement partagée avec le patient, au moment de la proposition du greffon par l'Agence de la Biomédecine, que par 8 médecins (17%), alors qu'elle l'était avec le néphrologue référent, dans la moitié des cas. Seuls 4 médecins déclaraient partager systématiquement la décision de l'acceptation de ces greffons avec les patients. Le secret absolu n'était néanmoins pas la règle puisque seuls 34% (17/46) de médecins n'envisageaient jamais cette éventualité lors de l'inscription,

attitude équitablement partagée entre les médecins qui déclaraient utiliser ou non les reins limites, et moins de la moitié (20/46) avouaient ne jamais en parler le jour de la greffe. La tendance, révélée par ce travail, est celle d'une appropriation médicale de la décision de l'acceptation d'un greffon « limite », pour un patient donné. Volontiers partagée avec le néphrologue référent, médecin traitant le plus proche de la personne traitée par épuration extra-rénale, cette décision n'implique que rarement le patient, qui n'est même pas toujours informé systématiquement. L'analyse des commentaires était enrichissante. Il y était décrit la crainte de ne pas délivrer une information pertinente au patient, soit du fait d'une présumée incapacité à comprendre de ce patient, soit du fait de la non acceptation des critères retenus par la littérature internationale comme valides dans la prédiction du pronostic d'un greffon individuel. L'un des commentaires exprimé, à l'occasion de la présentation orale de ce travail, était que les greffons « limites » proposés aux patients l'étaient en général sur la conviction intime qu'ils n'étaient pas, en l'occurrence, limites.

II.3 - Multitude des besoins de recherche en transplantation

Ainsi, malgré les innombrables progrès scientifiques et médicaux ayant permis l'amélioration considérable des résultats à court terme, les besoins de recherche dans le domaine de la transplantation rénale persistent, ne serait-ce que dans le but d'améliorer les résultats à moyen et long termes. En effet, la survie des greffons à 10 ans est loin d'être satisfaisante, et tend à se stabiliser depuis une dizaine d'années(7, 68). Ce constat, qui traduit peut-être les conséquences de l'évolution des pratiques (moins bonne qualité des greffons, caractéristiques actuelles des candidats à la transplantation)(69), souligne certainement aussi les limites des stratégies thérapeutiques utilisées actuellement. En effet, malgré les avancées de l'immunologie fondamentale, la recherche des clefs scientifiques permettant d'induire, chez le receveur d'un greffon, une tolérance spécifique reste un Graal, et chaque progrès visant à mieux décrypter les secrets des réactions immunitaires en jeu multiplie les outils et les approches possibles, ouvrant de nouvelles voies, de nouveaux espoirs, de nouvelles questions sans réponse. Nous continuons d'implanter des greffons dont la destruction lente et inéluctable par une « néphropathie chronique d'allogreffe » peut vraisemblablement commencer dès le prélèvement(70), et continuer sous la combinaison des réactions immunitaires toujours

imparfaitement contrôlées, des agressions pharmacologiques(71), et du retentissement du vieillissement et des comorbidités éventuellement induites par nos traitements. En parallèle, l'évolution des connaissances et des pratiques, contribuent à redessiner le contour des zones d'incertitude. Les besoins concernent donc autant les sciences fondamentales que le champ de l'exercice clinique. Quelle que soit la question posée, il est rare en effet de trouver dans la littérature médicale les éléments de preuve qui puissent fonder incontestablement les décisions médicales des médecins transplantateurs. La plupart de celles-ci sont alors prises selon un modèle clinique reposant plus sur le jugement ou l'expérience du médecin que selon une démarche de type « evidence based medicine » (9-11), même si un rationnel scientifique est souvent évoqué. Le gouffre est énorme, ne serait-ce que parce qu'indépendamment de ces besoins spécifiques, l'extrapolation des résultats des travaux publiés en dehors du contexte de la transplantation demandent souvent à être vérifiés avant d'être validés(69). De nouveaux défis médicaux se profilent donc chaque jour, chacun d'entre eux définissant potentiellement un programme de recherche entier.

II.3.1 - Déterminants de la recherche

Indépendamment des besoins théoriques conceptuels, plusieurs approches médicales indépendantes peuvent aboutir à la formalisation d'une recherche en transplantation rénale. Le point de départ est l'identification d'un besoin clinique, repéré par l'observation, soit devant des résultats imparfaits, ou un échec poussant à chercher une amélioration des connaissances globales ou à changer de stratégie thérapeutique, soit devant le constat d'un phénomène inattendu ou inhabituel. Le repérage accidentel de faits cliniques exceptionnels susceptibles d'ouvrir directement des voies de recherche peut se produire dans le cadre du soin(72), mais c'est surtout l'observation des résultats globaux qui est régulièrement à l'origine de nouvelles initiatives. Dans tous les cas, une fois la question posée, la difficulté ne résidera pas tant dans le choix, déjà délicat, des outils à utiliser pour tenter de répondre à la question posée, que dans la quête des moyens appropriés à l'organisation et au financement de la recherche envisagée. Cet écueil est tout naturellement évité lorsque l'initiative d'une recherche est proposée, assortie de son financement, par l'industrie pharmaceutique.

II.3.2 - Outils de la recherche clinique en transplantation

II.3.2.1 - Les essais thérapeutiques

Seule la méthodologie rigoureuse des essais thérapeutiques randomisés permet d'évaluer scientifiquement l'efficacité et la tolérance des nouvelles molécules, dans des conditions expérimentales idéales, parfaitement contrôlées. Particulièrement adaptés lorsque la question posée est simple, ces essais permettent de tester chaque hypothèse en comparant précisément l'effet d'un traitement à celui d'un autre, par l'étude prospective et simultanée de deux groupes de personnes traitées par l'un ou l'autre de ces traitements, après avoir été affectées de manière aléatoire à l'un ou l'autre de ces groupes. Actuellement, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement (qu'il s'agisse d'une simple molécule ou d'une association), tout comme sa comparaison avec un autre, reposent sur les résultats de ces seuls essais cliniques, et plus précisément encore, sur ceux d'entre eux qui ont été conçus selon un schéma d'administration des traitements en double aveugle. Ce sont ces études qui sont à la base de la documentation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des nouvelles molécules, et ce sont celles en lesquelles les cliniciens ont le plus confiance, même s'ils ne peuvent fonder directement leur décision sur elles qu'une fois sur cinq(73). Il faudrait, pour augmenter cette proportion, que chaque molécule et chaque stratégie, soient testées par de nombreux essais visant à explorer honnêtement, et en complémentarité les uns avec les autres, les différentes questions pertinentes qui se posent en situation de pratique clinique. Malheureusement, le nombre de ces études disponibles est très faible, l'effectif en est à chaque fois délibérément réduit à l'effectif le plus faible susceptible d'apporter une réponse statistique, et les conditions expérimentales sont si précises, que chaque recherche ne répond qu'à une question restreinte. La transparence des résultats de tous les essais cliniques est donc importante, l'absence de publication des résultats des recherches qui n'ont pas permis de démontrer l'hypothèse qui les a motivées, exposant au risque de redondance. Celle-ci, au minimum inutile, peut devenir inacceptable lorsque les conditions du premier essai se sont révélées dangereuses pour les personnes, du fait d'une inefficacité, voire d'une toxicité directe. Cette question est d'autant plus préoccupante que le recensement exhaustif des recherches biomédicales portant sur la transplantation n'est pas possible. Ces recherches sont pourtant soumises à déclaration

obligatoire en Europe comme toutes les recherches biomédicales, conformément aux recommandations de l'OMS et en application de la directive 2001/20 CE, transposée dans le droit français en 2004(21). La consultation de la banque de données européenne EudraCT, qui a pour but de recenser les essais cliniques de médicaments à usage humain conduits, tout ou en partie, dans la communauté européenne, est réservée aux autorités compétentes de ces états et à l'Agence européenne des médicaments. Le registre français, mis en place par l'Afssaps en France, n'est pas accessible non plus au public. Il n'est donc pas simple de recueillir une information précise sur le nombre et la nature des recherches en cours. La source de recensement la plus sensible est vraisemblablement représentée par les registres d'essais cliniques et de recherches destinés à être publiés. La consultation, début septembre 2008, du registre web américain « clinicaltrials.gov », permettait ainsi d'identifier 788 projets de recherche en transplantation rénale en cours, dont 41 en France. Créé en l'an 2000 par la bibliothèque nationale de médecine, avec le soutien du National Institute of Health (NIH) en collaboration avec la Food and Drug Administration (FDA), ce site web propose une information mise à jour régulièrement sur les essais cliniques à financement public ou privé. L'exhaustivité de ce mode de recensement est imparfaite, et ce chiffre sous-estime donc le nombre des recherches, même si la politique adoptée le 13 septembre 2005 par le comité international des éditeurs des journaux médicaux, qui impose cette déclaration comme pré requis de toute publication dans les grandes revues internationales, a conduit à l'augmentation de leur nombre(74). Sur les 41 recherches conduites en France, début septembre 2008, par l'intermédiaire de ce registre et recensées comme non encore publiées, 27 étaient en cours dont 18 en cours de recrutement. Seulement deux d'entre elles avaient débuté en 2008. La majorité de ces recherches étaient financées par l'industrie pharmaceutique (Figure 4), parfois en complément d'une promotion institutionnelle.

La répartition des essais thérapeutiques recensés en France selon leur phase est représentée sur la Figure 5. Sur les 9 essais de phase IV, deux seulement étaient financés directement par l'industrie pharmaceutique.

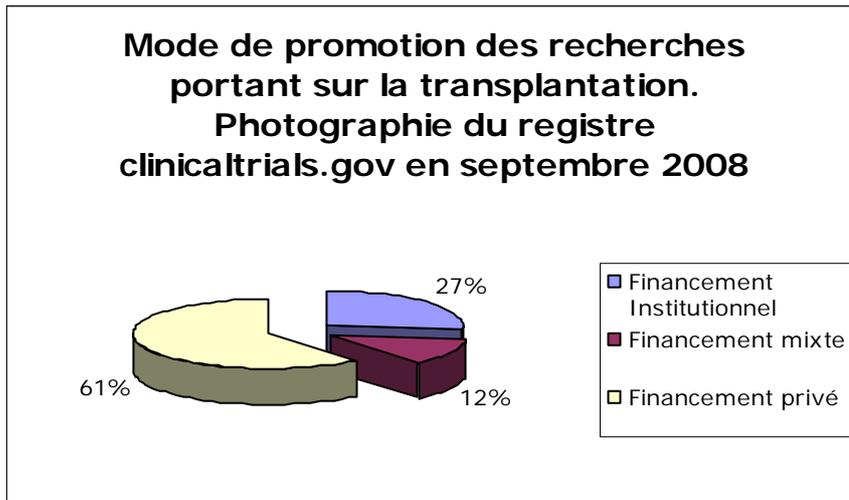


Figure 4

Répartition des essais thérapeutiques recensés en France en transplantation rénale selon leur phase

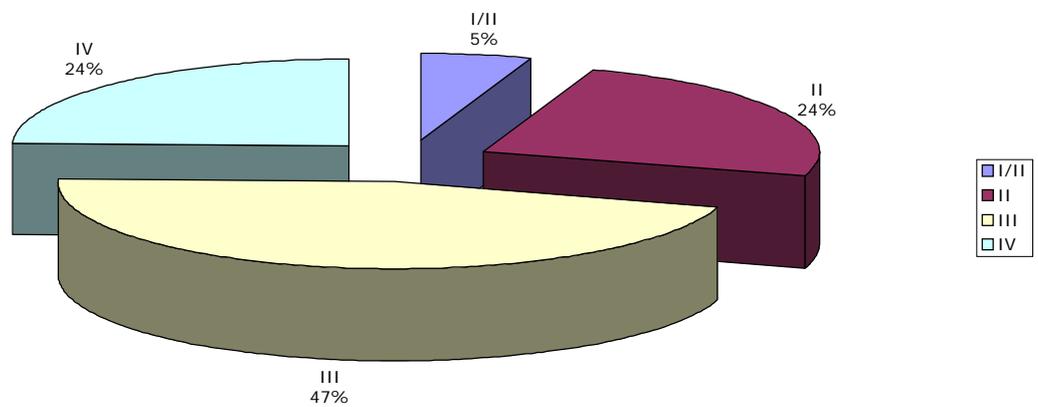


Figure 5

Le recensement de l'activité de recherche fondamentale en transplantation est encore plus complexe, le secret étant souvent la règle jusqu'à la publication des résultats.

II.3.2.2 - Les Registres

Indépendamment des limites contingentes des essais thérapeutiques, leur méthodologie n'est pas adaptée à tous les types de recherches. Ils ne permettent notamment pas les recherches épidémiologiques puisque leur principe est, au contraire, de travailler dans un cadre expérimental strict, avec la nécessité de restreindre au maximum le nombre de variables. Les caractéristiques des patients inclus dans les essais thérapeutiques ne permettent donc pas d'assimiler la population étudiée à un échantillon représentatif de la population cible. Les patients les plus complexes, qui accumulent les facteurs de risque, sont d'ailleurs exclus dès lors que leurs particularités représentent le risque d'introduire un biais dans l'étude. Par ailleurs, les études de « pré-Autorisation de Mise sur le Marché », ont une durée trop brève et incluent trop peu de patients pour permettre de se faire une idée valable de la tolérance clinique à long terme, en particulier dans ces indications de prises médicamenteuses au très long cours »(75). La recherche clinique en transplantation a besoin d'une recherche épidémiologique de qualité, qui permette à la fois de repérer des variations de résultats au cours du temps et de défricher de futures voies de recherche à visée cognitive ou thérapeutique. Elle repose malheureusement beaucoup, et depuis longtemps, sur l'exploitation de données de registres(76), qui ne seraient d'un intérêt incontestable que s'ils étaient renseignés soigneusement, que s'ils avaient été conçus dès leur création dans l'objectif de la recherche poursuivie, sans être utilisés à d'autres fins. Les registres nationaux, rapidement mis en place pour accéder à une traçabilité des organes prélevés et de leur distribution, peuvent être utiles en raison de leur exhaustivité pour accéder à la survie des greffons(7, 77). Néanmoins, ces bases de données nationales n'étant initialement pas dédiées à la recherche médicale, le nombre de données qui y est entré est souvent limité au strict minimum. Elles laissent donc toute leur place aux initiatives médicales et scientifiques, qui sont à l'origine de bases de données, éventuellement couplées avec celles de l'état, par l'intermédiaire de ponts automatisés. Bien sûr, ces bases de données informatisées permettent rarement de répondre à toutes les questions de la recherche. Le recueil de données n'est en effet pas assez complet pour répondre à des questions qui n'auraient pas été anticipées, ou qui portent sur des points très précis. Des pans entiers de préoccupations cliniques quotidiennes ne sont pas (ou très partiellement) couverts

par les registres généraux. Des registres spécialisés peuvent alors être les bienvenus. Le plus ancien d'entre eux porte sur les cancers(78) et reste la source pertinente de nombreuses informations sur ce sujet. Il a permis de défricher les grandes questions qui se posent spécifiquement dans le champ de la transplantation rénale, devant ces cancers de survenue plus fréquente que dans la population générale, et de présentation parfois particulière(79-81). La problématique des pathologies infectieuses est un autre exemple de thématique, susceptible de bénéficier de ce type d'approche. La transplantation rénale influence en effet directement le risque infectieux, conditionné par trois facteurs : l'intensité du déficit immunitaire acquis, la nature et le nombre des procédures invasives et l'exposition aux agents pathogènes(82). Nous avons récemment confronté nos pratiques avec la littérature médicale portant sur ce sujet (83) et constaté la pauvreté des données autorisant à une démarche « EBM » dans le domaine. L'amélioration globale des conditions sanitaires et la prescription de prophylaxies ciblées, visant les microorganismes les plus fréquemment pathogènes au cours des périodes les plus exposées de la transplantation ont progressivement permis de mieux maîtriser le risque infectieux, notamment viral et parasitaire, et ont abouti à des modifications conséquentes dans le profil des complications infectieuses observées après transplantation(39). En parallèle, le poids global de l'immunosuppression thérapeutique s'est modifié au fil du temps, des patients plus fragiles sont greffés, l'écologie microbienne hospitalière se modifie(82), les patients transplantés voyagent et sont donc régulièrement exposés aux infections endémiques dans les régions qu'ils visitent(84). Actuellement, la quasi-totalité des données épidémiologiques concernant les infections post-transplantation proviennent du registre espagnol RESITRA(85-93). Créé en 2003 dans un objectif de recherche sur les infections après transplantation, il regroupe les données des patients transplantés dans 16 hôpitaux espagnols. Le recueil de données y est fait pour chaque patient de manière prospective. L'effectif est encore restreint et la période d'observation courte, mais les premières analyses de données concernant le profil des infections après transplantation d'organes solides, sont intéressantes, confirmant d'une part la prééminence des complications infectieuses, en particulier bactériennes et nosocomiales dans les suites précoces de la transplantation, et d'autre part, la rareté et la diversité des infections tardives. Les limites de l'intérêt de l'exploitation des données de ce registre sont donc évidentes et indépendantes du fait

que s'agissant de données de registres, elles ne permettront jamais d'élucider les dilemmes thérapeutiques. En effet, la limitation du secteur géographique à un territoire restreint limite sa portée d'observatoire susceptible de révéler une pathologie infectieuse émergente, et son effectif faible limite encore les possibilités de dresser un panorama intéressant et exploitable des complications à long terme. Cette initiative a le mérite de préciser les besoins en matière de données épidémiologiques dans le champ des complications infectieuses post-transplantation : un observatoire très large, dont l'étendue, tant géographique que numérique, conditionnera l'appréhension des caractéristiques des risques infectieux, notamment tardifs après transplantation et la nécessité d'observatoires locaux, permettant de gérer dans chaque équipe le risque infectieux immédiat, en surveillant l'écologie microbienne de chaque service.

II.3.2.3 - Les recherches sur échantillons biologiques

L'accès aux divers tissus, cellules et fluides d'origine humaine est le préalable indispensable à toutes les recherches *in vitro* portant sur l'être humain, qui contribuent en permanence à la constitution du corpus des connaissances scientifiques indispensables au progrès de la transplantation rénale. Les travaux de recherche réalisés sur les tissus prélevés par biopsies de greffons ont ainsi permis de distinguer les différents types de rejets, de progresser dans la compréhension des mécanismes de ces rejets et de la néphropathie chronique d'allogreffe. La classification de Banff, régulièrement mise à jour, offre depuis 1997 des repères diagnostiques et physiopathologiques, faisant l'objet du consensus international sur le sujet(94). Très vite, les médecins et chercheurs impliqués dans la recherche en transplantation ont pris le parti de conserver des échantillons des divers prélèvements réalisés chez les patients transplantés à l'occasion des diverses interventions invasives, réalisées à visée diagnostique ou thérapeutique. La conservation de ces échantillons, effectuée depuis toujours sous la responsabilité des médecins transplantateurs, le plus souvent avec l'accord tacite des patients qui en avaient fait l'objet, est à l'origine de très nombreux travaux de recherches. Le financement du prélèvement se trouvait intégré à l'acte au cours duquel il était fait, et pris en charge par l'assurance maladie. Les données d'informations médicales des patients, souvent indispensables à l'exploitation à visée de

recherche de ces échantillons, étaient en lien avec les données des dossiers médicaux, la clé du lien étant détenue par l'équipe médicale ayant en charge les patients. Le traitement de ces données d'informations et l'utilisation de ces échantillons par les transplantateurs, et éventuellement d'autres équipes, se faisait dans le cadre d'une relation de confiance, avec l'adhésion ou dans l'ignorance des patients « sources ». Ces activités de collections, qualifiées de « traditionnelles » par le CCNE dans son avis n° 77(95) précédaient de beaucoup les progrès effectués par la recherche en génétique, qui ont transformé chaque collection constituée en source potentielle d'ADN, outil convoité, utilisable notamment dans le contexte d'une médecine prédictive collective. Les cliniciens et les chercheurs fondamentaux, longtemps les seuls intéressés par ces échantillons biologiques, sont désormais rejoints par les milieux industriels. Actuellement, la pharmacogénétique (effet de la séquence d'un gène sur sa fonction), la pharmacogénomique (effet des médicaments sur l'expression des gènes) et la protéomique (étude de l'expression des protéines), qui sont des voies de recherches particulièrement intéressantes(96), motivent l'industrie pharmaceutique, impliquée dans la transplantation, à généraliser à son tour la demande d'un accès à ces échantillons.

II.3.3 - Difficultés de la recherche en transplantation

L'exercice médical de la transplantation rénale est soumis à autorisation en France, et les autorisations sont restreintes à des établissements hospitalo-universitaires, ce qui devrait bénéficier à la dynamique de recherche, notamment académique, dans ce domaine. Dans les faits, deux services de transplantation rénale seulement sont adossés à des unités INSERM spécifiquement dédiées à la recherche en transplantation, et la recherche active en transplantation est entravée par de multiples obstacles.

II.3.3.1 - Financement des recherches

Le nouveau dispositif de régulation de la recherche souligne de fait la place centrale de l'argent dans la recherche biomédicale. Quelle que soit la question posée et l'outil envisagé, chaque recherche a en effet un coût, et c'est désormais le promoteur, ou

en d'autres termes, le « payeur » qui devient le responsable officiel de la recherche. Il existe deux modes de financements de la recherche qui s'opposent et se complètent : le financement public ou institutionnel et le financement privé, le plus souvent proposé par des promoteurs industriels. L'objectif d'un promoteur institutionnel de recherche clinique est habituellement le progrès des connaissances. Ceux des promoteurs industriels combinent généralement un souci de progrès médical avec celui d'un retour sur investissement. La place des investigateurs dans une recherche est donc variable, selon qu'ils sont recrutés par un promoteur industriel pour participer à un essai ou qu'ils ont conçu celui-ci et cherchent ensuite un promoteur qui peut être institutionnel ou industriel. La place de l'industrie dans la recherche en transplantation rénale est d'autant plus grande que les moyens qui y sont consacrés par l'état sont infimes, prélevés sur le budget national déjà limité de la recherche médicale, réparti entre le CNRS, l'Inserm, l'ANR et l'Université. Ces institutions attribuent ensuite l'argent selon un schéma reposant essentiellement sur une sélection de projets répondant à des appels d'offres portant sur des thématiques définies chaque année comme prioritaires. La transplantation rénale n'est pas identifiée comme une discipline, ses problématiques sont spécifiques, et elle ne concerne qu'un nombre faible de patients. Elle ne bénéficie donc pas de moyens fléchés dans ce contexte. Il est probable que les recherches à financement institutionnel recensées sur le site « clinicaltrials.gov » (voir figures 4 et 5) soient une représentation assez juste de la contribution publique au financement de la recherche en transplantation. Fort heureusement, la transplantation clinique bénéficie des recherches effectuées dans le domaine des sciences fondamentales comme l'immunologie, la biologie moléculaire, la génétique, ou la pharmacologie par exemple. Malheureusement, il est fréquent que la vitesse de progression des connaissances théoriques et celle des nouvelles acquisitions technologiques soit plus grande que celle de la validation de leur pertinence clinique dans le champ précis de la transplantation rénale. Ainsi, de nouveaux outils à visée de diagnostic peuvent-ils être mis à la disposition des cliniciens, avant qu'une corrélation ait pu être faite avec les faits cliniques. A l'inverse, l'absence de cadre adapté rapidement mobilisable aboutit à l'utilisation, hors du champ de ses indications validées, de nouvelles thérapeutiques dans le cadre de prescriptions compassionnelles ou d'études qualifiées par les médecins de « pilote », en dehors de tout cadre légal. Le partenaire majeur de la recherche en

transplantation rénale est donc de fait l'industrie pharmaceutique, au risque d'une absence d'indépendance, et surtout d'une carence regrettable de suivi à long terme. La majorité des essais cliniques sont financés par l'industrie pharmaceutique. Ils portent préférentiellement sur les nouvelles molécules, s'intègrent de toute façon quasiment toujours dans le plan de développement d'un produit, et se focalisent généralement sur les résultats à court terme, laissant de côté la survie et la tolérance à long terme(97), pour des raisons évidentes de rapport coût-efficacité. La très faible proportion des études de phase IV, financées par l'industrie pharmaceutique, déclarées dans clinicaltrials.gov est à interpréter à la lumière de ces résultats (Figure 5).

II.3.3.2 - Protection des personnes

Une première analyse portant sur les avis défavorables rendus par les différents CPP depuis leur date de création officielle en août 2006, jusqu'à août 2008, a pu être faite au sein du CPP Ile de France II. La méthodologie utilisée a consisté en la lecture exhaustive et l'analyse de contenu des avis défavorables reçus systématiquement, en application de la nouvelle réglementation qui impose à chaque CPP de diffuser la totalité de ses avis défavorables motivés à l'autorité compétente ainsi qu'aux autres comités(21). Cette étude rétrospective a porté sur les 55 avis rendus par les 40 comités. D'après un calcul approximatif réutilisant la formule utilisée pour calculer le nombre de CPP nécessaires pour le territoire français à partir des dossiers étudiés par les CCPPRB, le nombre total de projets de recherche évalués dans le même temps peut être estimé à un nombre minimum de 5760, soit 6 dossiers par séance, à raison d'une séance par mois et par comité pendant 2 ans. Ce chiffre, qui sous-estime très certainement l'activité réelle des CPP d'après une évaluation par un recensement intermédiaire, permet de chiffrer à moins de 1% la proportion des avis défavorables. Ces résultats plaident contre un effet bloquant de la recherche par les CPP. La distribution stable du nombre des avis défavorables sur l'échelle du temps (figure 6), et la répartition typologique équilibrée des critères retenus pour la motivation de ces avis semble témoigner d'une appropriation par les CPP de l'ensemble de leurs nouvelles missions (figure 7), ne préjugant pas particulièrement d'une évolution différente dans le futur.

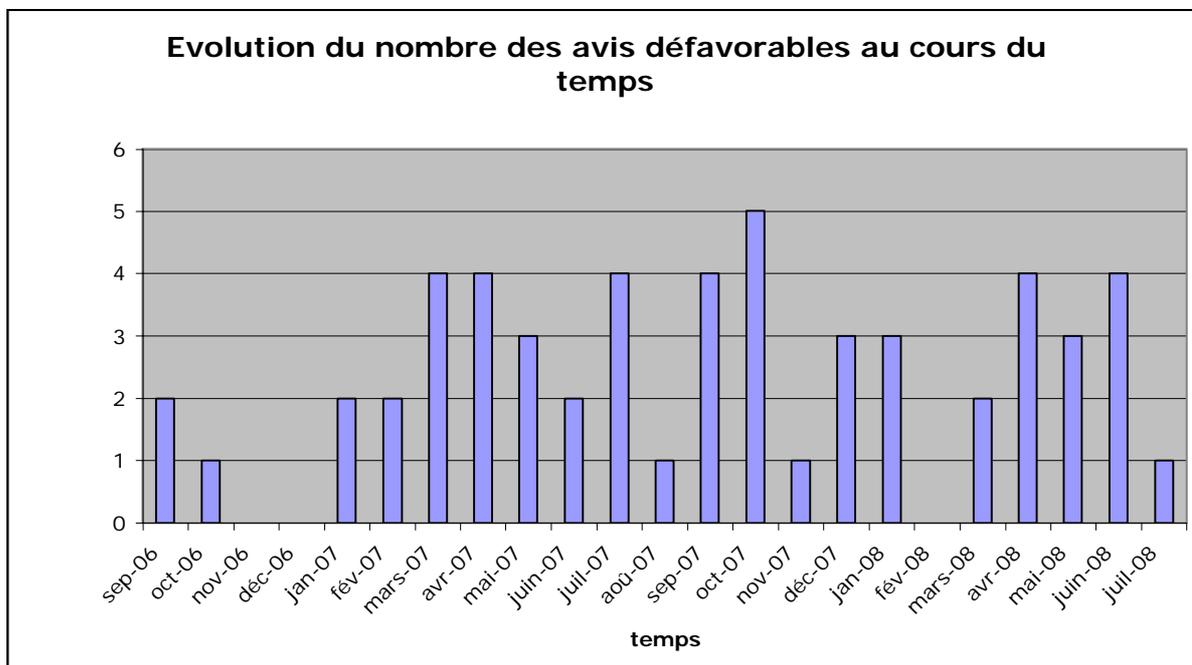


Figure 6

Au cours de la période considérée, l'un des avis défavorables rendus concernait une recherche biomédicale en transplantation rénale, dont la promotion prévue était institutionnelle. Il s'agissait d'une étude « pilote », visant à étudier la tolérance et l'efficacité d'un médicament déjà commercialisé en l'utilisant dans son indication habituelle, mais chez des patients transplantés, population non représentée dans les essais cliniques initiaux. Le motif retenu relevait d'une critique méthodologique, mettant en cause l'adéquation des moyens proposés avec les objectifs poursuivis.

Il apparaît ainsi, à la lumière des résultats de cette étude préliminaire, que ce ne sont pas les CPP qui entravent la recherche en transplantation rénale en France, même s'ils semblent se définir effectivement comme des comités d'évaluation indépendants de la recherche.

Répartition typologique des motivations à l'origine des avis défavorables des CPP au cours des deux premières années

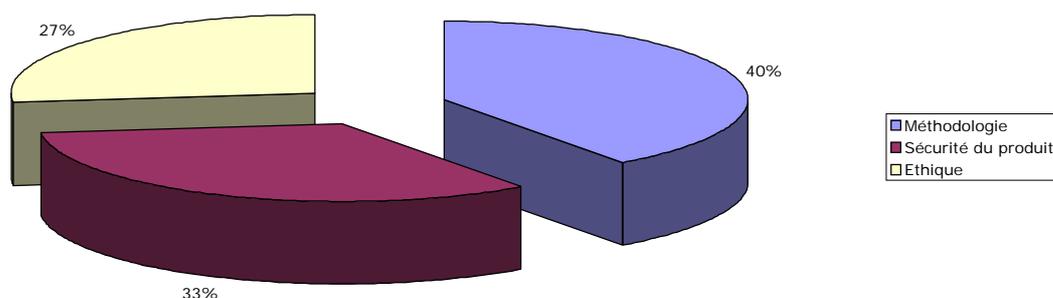


Figure 7

II.4 - Mécanismes de compensation

II.4.1 - Pharmacovigilance médicale avancée

Les essais thérapeutiques conduits en vue du développement des nouvelles molécules immunosuppressives étant planifiés sur une durée de temps relativement brève, la participation et donc, le suivi de chaque patient dans le cadre de l'étude, sont limités dans le temps. La durée de la surveillance médicale de ces mêmes patients par les médecins investigateurs, qui sont de fait leurs médecins transplantateurs de référence, est à l'inverse souvent très longue. Au terme des essais thérapeutiques de phase III, les patients ayant participé à la recherche peuvent souvent continuer de prendre le traitement à l'étude lorsqu'ils l'ont bien toléré et que les résultats de l'essai en montrent l'intérêt pour le patient, en attendant l'autorisation de mise sur le marché. Le patient reçoit alors ce traitement dans le cadre d'une prolongation de l'étude en continuant de bénéficier de mesures de protection spécifiques à la recherche ou dans le cadre d'une

prescription en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dite de cohorte. Lorsque la molécule a obtenu une autorisation de mise sur le marché, la prescription devient immédiatement une prescription de l'ordre de l'acte médical de soin. Ce schéma confère au médecin prescripteur une place toute privilégiée, et quasi-exclusive, pour observer et juger de la tolérance à moyen et long terme des nouveaux médicaments. C'est ainsi que la rapamycine, traitement immunosuppresseur apparu à la fin des années 1990, fut utilisée très tôt à l'hôpital Necker, à l'occasion des études de développement du produit(98-102), avant d'être ensuite rapidement choisie comme traitement de première intention après la greffe, compte-tenu des résultats encourageants des études pivots et de l'originalité du produit, alternative réputée non néphrotoxique aux inhibiteurs de la calcineurine(103-105). Cet usage précoce, sur un nombre conséquent de patients, et pour une durée de traitement indéfinie, nous a permis de constater un certain nombre d'effets indésirables qui n'avaient malheureusement pas été pointés par les premiers essais thérapeutiques. Le plus préoccupant d'entre eux était la survenue tout à fait inattendue de pneumopathies bilatérales hypoxémiantes fébriles. Il a fallu alors démontrer l'imputabilité du produit dans la survenue de ces pneumopathies, en l'absence de toute logistique du laboratoire pharmaceutique. L'ensemble des explorations réalisées incluant les examens radiologiques, les fibroscopies et les lavages bronchoalvéolaires, ont dû être réalisées dans le contexte du soin, initialement dans le but de documenter une éventuelle cause infectieuse. C'est la répétition de ces pneumopathies, de présentation clinico-radiologique comparable, survenues de manière groupée, en l'absence de micro-organismes responsables identifiés malgré des efforts de documentation systématique, qui nous permit d'évoquer, puis de retenir le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse(106, 107). La publication précoce de ces données était capitale pour la mise à jour rapide de l'information des patients traités par le produit prescrit dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché tout à fait régulière, sans que cet effet indésirable grave figure sur le résumé officiel des caractéristiques du produit, ou mentions légales. Celui-ci a, bien sûr, été mis à jour par la suite.

Les circonstances du soupçon d'un retentissement sur la fertilité masculine ont été similaires. En effet, cette éventualité n'avait pas été étudiée lors des études de phases de développement, y compris en phase IV. Il est d'ailleurs habituel lors du développement d'un nouveau produit de minimiser les risques d'atteintes fœtales et

embryonnaires, en excluant les femmes enceintes, et en demandant expressément aux participants à la recherche d'utiliser des moyens de contraception efficaces, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes. En 2002, un premier patient rapportait que le diagnostic d'oligospermie sévère avait été fait chez lui, au décours d'une démarche individuelle de consultation pour infertilité, alors qu'il était traité par la Rapamycine. Cette oligospermie s'était corrigée à l'arrêt du traitement(108). Par la suite, des travaux de recherche avaient signalé un déséquilibre hormonal (faible taux de testostérone, taux élevé d'hormones gonadotrophiques) chez des hommes transplantés rénaux et cardiaques traités par la rapamycine(109). En 2007, une seconde observation d'oligospermie, rapportée par une autre équipe, venait conforter la première(110). En parallèle, des données expérimentales émergeaient, mettant en évidence le rôle de mTOR, cible de la rapamycine, dans le processus de spermatogénèse(111). L'ensemble de ces données suggéraient que ce traitement était préjudiciable à la fonction gonadique masculine, sans permettre d'appréhender la fréquence de ces anomalies, leur retentissement sur la fertilité, et surtout leur réversibilité à l'arrêt du médicament. Il était pourtant crucial de faire la lumière sur ce vraisemblable effet secondaire méconnu, afin de délivrer une information juste et la plus précise possible, autant aux candidats à ce traitement qu'à ceux qui le recevaient déjà. Un intérêt supplémentaire résidait dans le fait que la reconnaissance du caractère stérilisant d'un médicament permet une prise en charge à 100% des explorations et de la conservation de paillettes de sperme. En l'absence d'une étude rétrospective préalable, la mise en œuvre d'un essai thérapeutique, dans le seul but de documenter cet effet indésirable, était sûrement éthiquement inacceptable, mais l'absence de données sur un éventuel retentissement sur la fertilité masculine des autres molécules immunosuppressives actuelles justifiait pourtant de les rechercher systématiquement, afin de ne pas délivrer une information tronquée. Cette recherche rétrospective a été réalisée à l'initiative de l'un des médecins du service, à partir d'un courrier accompagné d'un questionnaire envoyé à l'ensemble des 130 transplantés rénaux masculins, greffés entre 1995 et 2005, ayant un âge compris entre 20 et 40 ans. Le questionnaire interrogeait sur d'éventuelles difficultés à avoir des enfants, les démarches éventuelles secondairement entreprises, et sur le désir ou non de réaliser un spermogramme. Les patients qui en avaient exprimé la volonté ont reçu une ordonnance de spermogramme. Les premiers résultats faisaient état d'une très

significative altération des paramètres du spermogramme chez les jeunes hommes transplantés recevant de la Rapamycine, en comparaison avec ceux qui étaient traités par d'autres immunosuppresseurs. La publication de ces résultats dans la littérature médicale(112) nous a semblé indispensable, permettant notamment de relayer largement l'information. Ces résultats étaient d'autant plus importants que la fertilité est sévèrement affectée au cours de l'insuffisance rénale terminale, et que des données anciennes reposant sur des travaux réalisés avec des traitements immunosuppresseurs plus anciens démontraient que la transplantation rénale permettait de restaurer un profil hormonal et une fonction gonadique sensiblement normale(113), et qu'aucune donnée n'était disponible avec les traitements immunosuppresseurs utilisés aujourd'hui.

II.4.2 - Production de savoir à partir de la pratique : exemple des pathologies émergentes

II.4.2.1 - Documentation de cas cliniques exceptionnels

La pratique clinique quotidienne de la transplantation rénale est régulièrement à l'origine de l'observation de situations cliniques tout à fait exceptionnelles. Lorsqu'elles sont bien documentées, elles peuvent être à l'origine de la production de savoir, justifiant leur publication, ou permettre d'identifier de nouveaux besoins de recherches spécifiques. Cette circonstance, qui est volontiers l'occasion de décrire des effets indésirables inattendus des traitements, peut aussi être l'occasion de décrire des formes évolutives particulièrement graves de pathologies connues sur lesquelles il peut être utile d'attirer l'attention(114). Il est aussi possible de rencontrer dans le cadre de l'exercice médical du soin une nouvelle pathologie, dont l'évolutivité est telle que le pronostic vital du patient, en l'absence de connaissances médicales de référence, peut dépendre d'une démarche dont les frontières avec la pratique de recherche sont difficiles à définir. Ainsi, avons-nous eu l'occasion de diagnostiquer et de documenter l'atteinte viscérale diffuse d'un patient transplanté ayant contracté, par l'intermédiaire de son greffon, une primo-infection due au virus émergent HHV8(72). Cette forme rare de primo-infection précoce gravissime était seulement connue jusqu'alors pour être potentiellement mortelle en l'absence de traitement spécifique disponible. Devant

l'aggravation de l'état général du patient malgré l'allègement du traitement immunosuppresseur, nous avons pris le parti de le traiter par du rituximab, postulant que la rapide déplétion des cellules B infectées serait susceptible de diminuer la charge virale et de s'opposer à la prolifération des cellules T réactives et des macrophages. Nous avons, bien entendu, informé le patient de notre démarche et du fait que notre projet thérapeutique n'était fondé que par une hypothèse que nous pensions raisonnable de tester en l'absence d'alternative. Nous avons ensuite surveillé l'effet du traitement par des examens biologiques sophistiqués relevant davantage des moyens habituels de la recherche que de la surveillance clinique habituelle. La guérison de ce patient, confirmée par un recul de plusieurs années, ne permet pas d'affirmer que notre hypothèse était juste. Il est certain que ce cas isolé, même bien documenté, n'a pas valeur de démonstration scientifique de l'efficacité de ce traitement. La rareté de ces formes graves n'a pas permis de mener à bien l'essai clinique qui aurait permis de répondre à la question.

II.4.2.2 - Etudes rétrospectives

Il n'est malheureusement pas rare, en transplantation rénale, que nous soyons confrontés à ces situations de blocage liées à la rareté des situations médicales rencontrées qui s'oppose à la mise en place d'essais cliniques, pour des raisons, non de pertinence, mais de difficultés de recrutement. La prise en charge des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT), complication tumorale particulièrement fréquente après transplantation, tous organes confondus, en est un exemple caricatural. La fréquence anormalement élevée de ces complications tumorales est connue depuis une trentaine d'années grâce aux données de registres(115). La stratégie thérapeutique optimale n'en est toujours pas définie. La présentation polymorphe(116) et la prévalence faible dans chaque centre de transplantation ont contribué à cette situation d'impasse. Malgré la littérature médicale florissante sur le sujet, la plupart des données disponibles restent des données de registres. Celles-ci confirment la validité actuelle des données anciennes : la transplantation rénale est associée à un risque de syndrome lymphoprolifératif beaucoup plus élevé que celui de la population générale, leur présentation est hétérogène et l'évolution fatale plus d'une fois sur deux.

Typiquement associés à une prolifération non contrôlée des lymphocytes B, les SLPT sont plus rarement des lymphomes T, à cellules nulles ou NK. La plupart des SLPT précoces se développent aux dépens des lymphocytes du donneur, fréquemment localisés au greffon, puissamment induits par le degré d'immunosuppression et liés à l'EBV. Ils pourraient régresser à l'arrêt du traitement immunosuppresseur, et avoir ainsi un meilleur pronostic que les SLPT tardifs, plus proches des lymphomes malins, développés aux dépens des lymphocytes de l'hôte, plus rarement liés à l'EBV, plus disséminés et de plus mauvais pronostic(117). Malheureusement, les premiers essais thérapeutiques ont mélangé toutes les formes de SLPT, ne permettant pas de déterminer la place des thérapeutiques innovantes testées telles que le rituximab(118, 119) ou la thérapie cellulaire par administration de cellules T cytotoxiques allogéniques spécifiques(120). La lourde responsabilité de l'incitation au recours à la chimiothérapie conventionnelle dans la prise en charge des SLPT tardifs repose donc toujours sur les travaux rétrospectifs ayant décrit leur tolérance et leurs effets par la description de l'évolution des patients traités dans le cadre d'un soin, selon une prescription inspirée de celles utiles à la prise en charge des lymphomes malins observés dans la population générale(121, 122).

III - La rapide évolution des pratiques médicales, influencée par l'histoire et la société, est sous-tendue par des enjeux éthiques

III.1 - Le souci de bienveillance motive les extensions d'indications médicales, tant à la transplantation qu'aux prélèvements

III.1.1 - Les représentations médicales de la pénurie mobilisent un sentiment d'injustice qui préside à l'action des médecins transplantateurs

Un travail préliminaire, réalisé en 2004, nous avait permis de décrire le vécu et les réactions des médecins transplantateurs français face à la pénurie d'organes opérationnelle. La recherche portait notamment sur l'éventuel impact de cette pénurie, sur leurs pratiques médicales et sur les éventuelles solutions qu'ils entrevoyaient, grâce à des entretiens semi-directifs réalisés auprès de 23 médecins directement impliqués dans la transplantation rénale auprès de 14 centres hospitalo-universitaires français(123). La représentativité de ce travail était assurée par la participation des équipes de la quasi-totalité des interrégions, à l'exclusion de la seule interrégions nord, tous les profils d'activité des centres avaient été représentés (Figure 8).

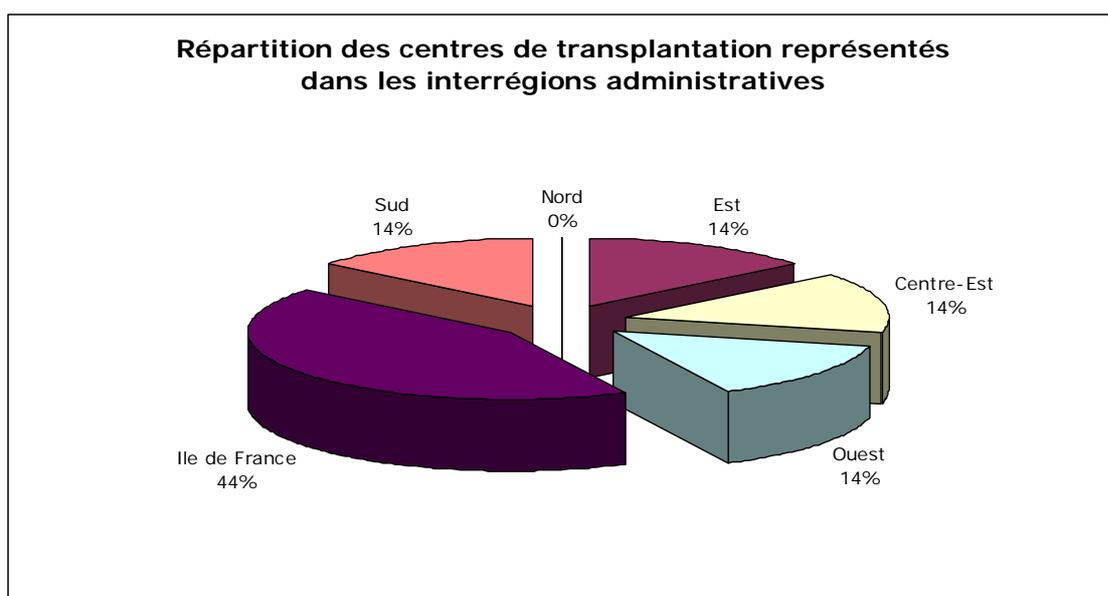


Figure 8

L'ensemble des praticiens interrogés avaient spontanément identifié le nombre d'organes disponibles comme le principal facteur limitant la transplantation rénale, confirmant la pénurie opérationnelle d'organes en cours. Discutant les conséquences de cette pénurie d'organes, ils les avaient réparties en trois catégories distinctes selon qu'elles concernaient les malades, les équipes médicales ou la société dans son ensemble. Toutes les conséquences identifiées étaient subjectivement perçues comme délétères, notamment pour les malades dont la durée d'attente individuelle s'allongeait, au prix d'une dégradation pour leur état de santé et d'une moins bonne qualité de vie. Les conséquences pour les équipes n'étaient pas détaillées, mais l'allongement des listes d'attente et une activité comptable néfaste aux finances de l'hôpital étaient cités par deux des médecins. Les conséquences pour la société étaient évoquées par quatre praticiens. Deux d'entre eux les envisageaient sous l'angle pécuniaire, évoquant un surcoût des traitements par hémodialyse chronique, en comparaison avec la transplantation. L'un des médecins regrettait avec amertume ce qu'il qualifiait « d'échec de la société à offrir les meilleurs soins à ses sujets malades », un autre évoquait des retombées sociétales plus graves encore, considérant que cette incapacité à faire face à la demande allait contribuer au développement du commerce et du trafic d'êtres humains. La totalité des médecins interrogés avouaient avoir modifié leurs pratiques sous l'effet de la pression exercée par cette pénurie. L'impact direct sur les pratiques professionnelles, ressenti par tous, était complexe (Figure 9).

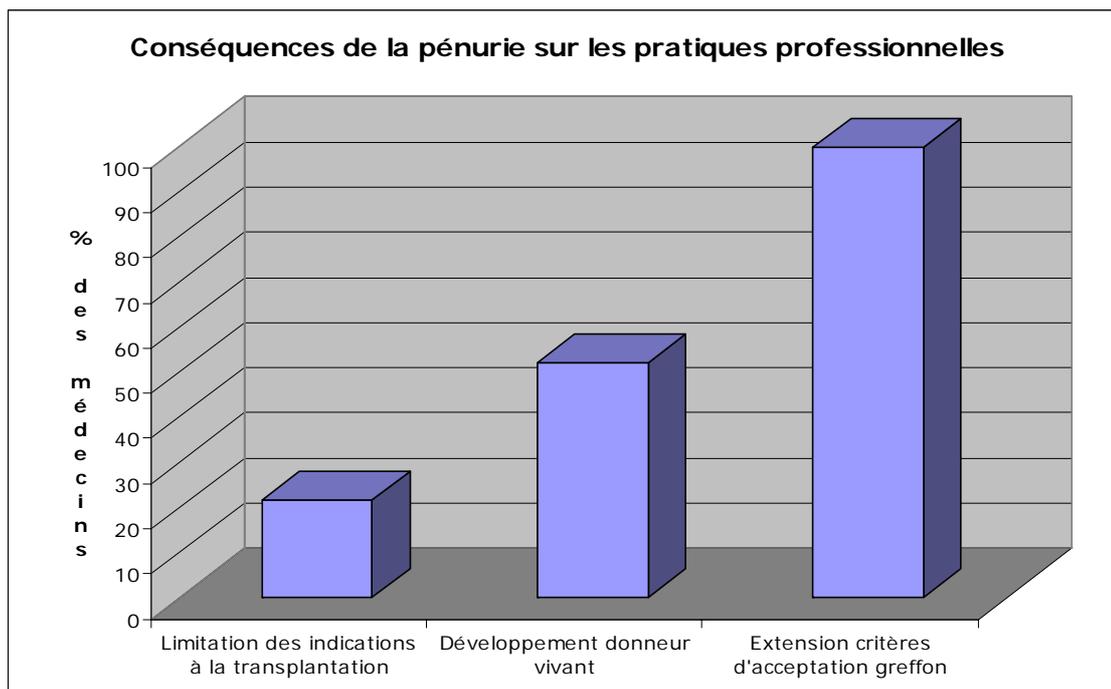


Figure 9

En effet, la description détaillée des pratiques, identifiées *a priori* comme susceptibles d'être modifiées en raison de la pénurie, avait permis plusieurs constats :

1°) Le retentissement sur les indications médicales de greffes était contrasté. En effet, 20% des praticiens déclaraient limiter les indications médicales de transplantation rénale au motif de la pénurie, alors que 43,5% d'entre eux déclaraient avoir continué d'étendre leurs indications, à la lumière des progrès médicaux, indépendamment du nombre d'organes disponibles. Pour trois des médecins interrogés (13%), la pénurie d'organes opérationnelle avait eu pour conséquence indirecte une part de l'extension des indications de transplantation, en raison de la moins bonne qualité des greffons proposés.

2°) Une inégalité d'accès à la greffe était pointée comme une triste réalité liée à la pénurie. Cette inégalité d'accès au soin était tantôt imputée à l'absence d'inscription des patients sur la liste d'attente (ou à leur inscription trop tardive), tantôt imputée à l'inégalité de la répartition des ressources et des besoins entre les différentes interrégions. Pour 30% des transplantateurs, la carence d'inscription

sur la liste d'attente était même, en tant que telle, l'un des facteurs limitant le développement de la transplantation rénale. Une possible présélection des candidats par les médecins néphrologues, en amont de toute consultation de pré-transplantation, était évoquée par les transplantateurs, dont 21% admettaient par ailleurs procéder eux-mêmes à une censure vis-à-vis de l'inscription de certains malades. Le mécanisme sous-tendant cette sélection négative des malades semblait malheureusement relever parfois de facteurs empiriques plutôt que correspondre à des contre-indications reconnues.

3°) Tous les praticiens rapportaient pour conséquence principale, la quête de solutions destinées à augmenter le nombre de greffons disponibles. Tous les transplantateurs interrogés déclaraient avoir étendu leurs critères d'acceptation des greffons, dans le but d'élargir le pool des organes disponibles, en utilisant notamment des organes cadavériques, qualifiés à l'époque de « limites », et répondant actuellement aux greffons rassemblés sous le vocable de greffon provenant de donneurs répondant à des « critères élargis ». Ainsi progressivement, des greffons provenant de donneurs de plus en plus âgés, ayant de plus en plus de comorbidités (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale chronique modérée) étaient acceptés par les équipes et transplantés. Dans certains cas même, les deux reins prélevés chez un malade très âgé et ayant une fonction rénale médiocre, pouvaient être proposés et greffés en bloc à un même receveur, à l'instar de ce qui était déjà développé ailleurs, et notamment aux Etats-Unis(124). La perspective, encore théorique, de l'utilisation d'un pool de greffons supplémentaires, prélevés après un décès par arrêt cardiocirculatoire non récupéré, déjà largement utilisée dans d'autres pays, n'était qu'ébauchée, bien que déjà en cours de réflexion en terme de faisabilité et sous l'angle éthique et juridique en France(125). Plusieurs transplantateurs exprimaient par ailleurs leur intention de développer leurs programmes de transplantation à partir de donneurs vivants dans l'objectif d'augmenter le pool de greffons disponibles. La piste commerciale était formellement rejetée dans le contexte français.

Confrontés à la réalité d'une pénurie opérationnelle de greffons de qualité, les transplantateurs justifiaient leur politique d'extension des critères d'acceptation des greffons par les demandes croissantes et les meilleurs résultats en termes de

morbi-mortalité et de qualité de vie observés après transplantation, quel que soit l'âge des patients greffés, justifiant, quant à lui, la non limitation dans l'âge d'inscription des candidats sur la liste d'attente, au nom du devoir de garantie de l'égalité de l'accessibilité au soin. Pourtant, l'usage d'une méthodologie empruntée aux sciences humaines et sociales, l'entretien semi-directif avait permis de souligner que l'organisation de ces transplantations, à partir d'organes dont les capacités fonctionnelles étaient moindres, et la probabilité d'échec précoce plus élevée que celle des greffons traditionnellement utilisés, mettait particulièrement mal à l'aise les médecins qui les organisaient, en raison de l'exposition des receveurs à un risque plus important d'échec de greffe, bien difficile à préciser à l'échelle individuelle(126, 127). Aucun des centres de transplantation n'avait construit d'outil d'aide à la décision de l'acceptation de ces greffons. La majorité de ces décisions revenait donc, en temps réel, aux médecins référents du service, qui avouaient se garder ainsi la possibilité de décider sur des critères multiparamétriques, influencés par l'évolution des greffes précédentes et par le niveau d'activité du service. Ainsi, la qualité « acceptable d'un greffon » était variable selon un contexte qui dépassait celui de critères d'appréciation cliniques ou biologiques, dépendant strictement du greffon. Deux médecins insistaient sur la nécessité d'évaluer les résultats de ces greffes, suggérant l'illégitimité à extrapoler les résultats disponibles, conséquence des politiques de greffes antérieures différentes et sur la nécessité, en apparence contradictoire, d'informer loyalement les candidats à ces greffons, des risques spécifiques liés à leur acceptation.

III.1.2 - L'observation des pratiques objective une extension des indications motivée par le souci de bienveillance et d'équité

L'observation de l'évolution des indications médicales de transplantation rénale objective une augmentation constante des demandes dans le temps, à l'origine d'un accroissement considérable du besoin d'organes, tandis que le profil de la population des patients qui parviennent au stade terminal d'une insuffisance rénale s'est modifié, entraînant la candidature de patients qui n'avaient initialement pas accès à la

greffe. Les résultats publiés des transplantations passées confrontent aujourd'hui les médecins transplantateurs à de nouveaux défis médicaux(35),(36). Compte tenu des progrès réalisés, les motifs médicaux individuels de refus d'accès à la greffe de rein se sont raréfiés, en même temps que l'évolution des désirs exprimés par la société poussait à redéfinir les objectifs médicaux de la transplantation rénale. La faisabilité ayant été démontrée, il devenait légitime de revoir ces objectifs, en les confrontant aux besoins de la santé publique, révisant notamment les modalités du traitement des sujets âgés, insuffisants rénaux susceptibles d'en tirer un bénéfice, au nom du principe d'équité. En 2006, l'âge médian des patients à l'initiation du traitement substitutif de l'insuffisance rénale terminale était de 70,7 ans en France, 61 % d'entre eux étant âgés de plus de 65 ans, et 37 % de plus de 75 ans(128). La question de l'évaluation médicale individuelle de ces patients, en vue de l'indication d'une transplantation rénale, s'est donc posée de plus en plus fréquemment, du fait de ces données démographiques et des désirs de ces patients d'accéder au traitement vecteur des meilleurs espoirs, tant en termes de qualité de vie que de survie. L'accessibilité à la transplantation d'un patient donné étant conditionnée par l'inscription de ce patient sur la liste d'attente nationale, et cette inscription relevant d'une décision médicale particulière, non normalisée, la question de l'influence par des attitudes *a priori*, notamment vis-à-vis des patients les plus âgés(129) se pose dans le contexte de pénurie actuelle devant la confrontation de ces données démographiques avec l'âge moyen des nouveaux patients inscrits sur la liste d'attente qui était de 47,9 ans la même année, seuls 11% des patients en attente ayant plus de 65 ans. En parallèle, et malgré l'excellence des résultats globaux de la transplantation rénale, un nombre croissant de patients candidats à des transplantations itératives(7), assorties d'un niveau de risque immunologique plus élevé(7, 41, 42, 130), ne constitue pas en soi une contre indication à l'inscription, même s'il constitue, dans les faits, un obstacle matériel à sa réalisation, compte-tenu des critères d'attribution des greffons.

III.1.3 - La responsabilité médicale est engagée par les dérives inacceptables induites par la pénurie et menaçant le respect des droits de l'homme

Il serait simple de dresser une liste théorique déclinant l'ensemble des moyens qui, s'ils étaient simultanément utilisés, pourraient contribuer chacun à leur manière à l'augmentation du nombre de greffons disponibles (Tableau 1). La plupart de ceux qui sont techniquement réalisables sont d'ailleurs utilisés à des degrés variables dans divers pays. Un système pragmatique et autoritaire visant à augmenter le nombre des greffons disponibles qui imposerait l'application de toutes ces « solutions » serait certainement efficace. Cette approche est évidemment la source de tensions éthiques dès que le respect des personnes susceptibles d'être à la source de ces organes, est menacé. Dans cette perspective, les recommandations pratiques publiées récemment par le consortium européen « Alliance O », réunissant l'Allemagne, l'Espagne, la France, la Hongrie, l'Italie, le Portugal et le Royaume-Uni(131) et prônant le partage systématique des outils déjà développés et efficaces dans certains pays, sont à considérer avec prudence, au regard de l'acceptabilité de la transposition de ces dispositions par les citoyens des autres pays. L'impact de la pénurie d'organes sur les modalités d'obtention des greffons est indiscutable et parfois encore mal contrôlé. Il a justifié très récemment une réunion au sommet des pays impliqués dans l'activité de transplantation, dans le but de s'opposer formellement aux pratiques de commercialisation. Autorisées sous une forme régulée dans certains pays(132, 133), elles comptent désormais de nombreux partisans ailleurs(134, 135). Cette réunion a donné lieu à une déclaration dite « d'Istanbul » condamnant ces pratiques inacceptables, et en particulier le trafic d'organes, qui figure parmi les faits les plus sordides, issu de la médecine actuelle(136, 137). Le principe repose sur la réalisation de transplantations réalisées majoritairement au profit de patients qui achètent pour plusieurs centaines de milliers de dollars, hors de leur pays, un rein prélevé de gré ou de force sur une personne démunie, dans le cadre d'un véritable tourisme de transplantation organisé. Régulièrement dénoncé par les médias, le dernier réseau démantelé ayant défrayé la chronique, s'était développé en Inde après la réalisation de plusieurs centaines de greffes au cours des dix dernières années. Le discours libertaire opposant un « droit » de procéder à de tels échanges entre deux parties librement consentantes est consternant. En effet, cet échange se fait toujours

selon le même modèle : un sujet pauvre consent à monnayer une partie de son corps dans le but d'améliorer son sort. Cet objectif n'est le plus souvent pas atteint et le vendeur retourne assez vite à son état de pauvreté antérieur, en général avec un état de santé dégradé(138). En effet, la somme d'argent que le donneur reçoit en échange de son rein est généralement bien inférieure à celle qui a été payée par le receveur, et suffit souvent à peine à régler les dettes contractées au préalable et dont seule l'insurmontabilité de leur poids a conduit le vendeur à l'acceptation de cette mutilation. En parallèle, les conditions sanitaires dans lesquelles les vendeurs se trouvent, additionnées aux conditions d'illégalité dans lesquelles les transplantations sont réalisées, sont à l'origine de la transmission de pathologies infectieuses éventuellement multiples aux receveurs, via le greffon. L'utilisation des organes des condamnés à mort est totalement assimilable à ces pratiques condamnables, d'autant plus que ces derniers sont ensuite volontiers la source de trafic. Il est regrettable que des publications indécentes leur fournissant des pseudo-justifications scientifiques, fondées sur les résultats des greffes soient publiées, référencées dans les bases de données bibliographiques internationales, et accessibles en ligne(139) !

Tableau 1 :

Solutions théoriques visant une augmentation du nombre des greffons disponibles

Solutions médicales

- Elargissement des critères médicaux d'acceptation des greffons
- Augmentation du recours aux donneurs vivants

Pistes dépendantes de la société et de l'encadrement législatif

- Augmentation du cercle des donneurs vivants acceptables
 - Liens familiaux
 - Liens affectifs
 - Don altruiste
- Modification des critères autorisant la pratique d'un prélèvement d'organe cadavérique
 - Mort à cœur battant
 - Mort à cœur non battant
- Modalités d'obtention des organes
 - Consentement explicite/présumé
 - Incitations diverses
 - Appropriation par l'état, conditionnelle ou non
 - Commercialisation

Solutions alternatives, actuellement non disponibles

- Organogénèse
 - Xénogreffe
-

III.1.4 - Le constat médical de la pénurie opérationnelle d'organes remet en cause les critères historiques de choix des greffons

Les données épidémiologiques qui permettent de documenter la pénurie d'organes proviennent des données issues des registres nationaux par les agences d'état. En France, l'Agence de la Biomédecine diffuse chaque année, à la suite de l'Etablissement français des Greffes et de l'association France-Transplant, les résultats d'un ensemble d'indicateurs qui s'emploient à mettre en perspective l'inadéquation entre le nombre de patients en attente de greffe chaque année, le nombre de transplantations effectuées, et le nombre de greffons prélevés, attestant tous d'une pénurie opérationnelle d'organes(7). Le constat de l'allongement de la liste d'attente permet déjà, en tant que tel, de la constater. Ainsi, le nombre des candidats inscrits sur la liste d'attente nationale française, dans l'espoir d'une transplantation, a atteint 10 432 en 2007, soit près de 30% de plus qu'en 2001. Parmi ces patients, 5 768 étaient nouvellement inscrits, et seuls 4 664 ont été greffés, laissant 7 672 patients en liste d'attente au 31 décembre 2007, soit 21% de plus qu'au 31 décembre 2000. Tous les indicateurs proposés témoignent de la stabilité de cette pénurie malgré la progression du nombre de prélèvements réalisés annuellement(34). Ce constat, partagé par la grande majorité des pays qui ont développé des programmes de transplantation, génère de nombreux débats quant aux moyens de promouvoir la transplantation d'organes. Dans les faits, la promotion de la transplantation rénale auprès des candidats potentiels, est naturellement assurée par la publication de ses résultats et le vécu très positif des patients transplantés, qui assurent son succès croissant. Le principal facteur limitant étant le nombre des organes disponibles, les pistes logiques à explorer dans l'objectif d'une réduction de la pénurie opérationnelle, si l'on ne veut pas censurer les indications, sont celles qui visent à augmenter ce nombre(140-143). La plupart des pistes identifiées comme susceptibles d'augmenter le nombre des organes disponibles ne relèvent pas de la responsabilité directe des médecins transplantateurs, qui n'ont aucun pouvoir autre que de définir des politiques médicales internes à leurs services, et encore, dans les limites de la loi et d'un périmètre très restreint de responsabilité, défini par les agences d'état. En France, cette liberté réside pour les médecins transplantateurs, d'une part, à être autorisés à refuser des greffons qu'ils considèrent comme non transplantables, parmi

ceux qui sont proposés par l'Agence de la Biomédecine, et d'autre part, par le respect de leurs choix de s'investir, plus ou moins, dans le prélèvement et la greffe à partir de donneurs vivants, dans le respect du cadre légal. En France, la pénurie d'organes n'a pour l'instant pas entraîné de limitation des indications à la transplantation, qui ont suivi globalement l'évolution de la démographie de l'insuffisance rénale chronique. Pour tenter de faire face aux besoins des malades, les médecins transplantateurs ont donc accepté d'élargir les critères selon lesquels ils considéraient un rein comme transplantable. Il n'existe d'ailleurs pas de norme dans la littérature définissant *a priori* des reins comme transplantables. Les premiers résultats, admirables, qui ont permis l'essor de la transplantation rénale, sont le fruit d'une politique de sélection très stricte des greffons, selon des critères de qualité initiale autorisant l'espoir de la restauration d'une fonction rénale normale, couplée à une politique de sélection des receveurs. Ces critères historiques, qui ont permis de démontrer la faisabilité de la transplantation rénale, ont été progressivement modifiés pour transformer rapidement ce qui était initialement une thérapeutique expérimentale osée en innovation thérapeutique, puis en traitement de choix, accessible au plus grand nombre. Ainsi les limites ont-elles été repoussées, soumettant les médecins et les patients à de nouvelles incertitudes. D'abord qualifiés de reins « marginaux » ou « limites » sur des critères subjectifs, ces reins n'avaient pas de caractéristiques bien strictes. L'absence de norme consensuelle initiale de « transplantabilité » participait du flou historique de ces limites. Ce n'est qu'en 2002 qu'une première définition reproductible est proposée par les américains qui qualifient ces greffons de « greffons provenant de donneurs selon des critères élargis »(144), à la lumière d'une étude statistique des résultats des greffes selon des caractéristiques des donneurs. L'âge du donneur est prépondérant et les greffons prélevés chez des sujets de plus de 60 ans ou ayant entre 50 et 59 ans mais associant l'un des critères suivants : cause cérébrovasculaire du décès, insuffisance rénale ou antécédents d'hypertension, exposent à un risque relatif de perte du greffon de 1,7(144). Cette définition n'est pas consensuelle en France où le poids de l'âge du donneur ne semble pas être aussi marqué(127). Ce type de définition établie, *a posteriori*, à partir des résultats observés après la greffe à l'échelle d'une population, et individualisant deux groupes opposés par leur probabilité d'échec, pose une double question éthique : celle de la légitimité de l'utilisation des greffons assortis d'un plus mauvais pronostic d'une part, et celui de la

politique d'allocation de ces greffons. La réponse à la question du bien-fondé de la poursuite de l'utilisation des reins, prélevés chez des donneurs répondant à ces critères élargis, réside dans les études qui démontrent que, bien que ces greffons aient un moins bon pronostic quelles que soient les caractéristiques des receveurs qui les acceptent, la survie des patients les recevant est meilleure que celle de ceux qui sont restés sur liste d'attente dans le même temps(145-147). Pourtant, certains de ces greffons sont éliminés, après avoir été refusés par les différentes équipes de transplantations, alors que d'autres, d'abord refusés par plusieurs équipes, sont finalement transplantés(148). La question des critères d'attribution de ces greffons est particulièrement problématique. En effet, s'agissant d'évaluations statistiques, leur signification à l'échelle d'un individu n'est pas évidente, et mérite d'être précisée(149) en tenant compte aussi du profil du receveur(150). En effet, il existe de très nombreux facteurs susceptibles d'influencer le pronostic d'une transplantation, dont certains ne dépendent pas du donneur mais du receveur ou de la procédure elle-même(150). Enfin, plus qu'une stratification du risque de perte du greffon, une évaluation de l'impact de la greffe sur le poids de la maladie pour un individu donné, faisant intervenir des critères variés dont la mortalité, mais aussi la morbidité, le niveau de handicap, la souffrance psychologique et le besoin de soin est souhaitable(151, 152). Il n'en reste pas moins que la réflexion sur la politique d'attribution de ces greffons est essentielle, sous peine de voir s'installer des inégalités injustifiées(149).

III.2 - Le bouleversement des pratiques médicales s'inscrit dans une cinétique de progrès qui place la transplantation rénale dans un champ thérapeutique à part

III.2.1 - Les principales avancées cliniques de la transplantation suivent une démarche empirique qui vient étayer un postulat fondateur

III.2.1.1 - La prééminence de la transplantation s'est établie sur un postulat

La transplantation rénale à visée thérapeutique s'est développée, en l'absence d'alternative thérapeutique efficace, alors que le pronostic des patients atteints

d'insuffisance rénale chronique terminale était inexorablement fatal à court terme. Les techniques de rein artificiel, qui se sont développées en parallèle, ont contribué à son avènement, permettant à quelques patients de survivre jusqu'à une transplantation(153). Initialement, en effet, l'accès à ces techniques, dont la disponibilité matérielle était très limitée, était réservé à des patients atteints d'insuffisance rénale aiguë. La lourdeur du traitement, les difficultés techniques, et ses contraintes paraissaient éthiquement incompatibles avec son utilisation sur une durée longue. Ce traitement exigeait, comme encore actuellement, l'immobilisation du patient trois fois par semaine, mais à raison alors de dix à douze heures à chaque fois, au lieu des quatre actuelles. Il permettait tant bien que mal l'élimination partielle des déchets organiques accumulés dans l'organisme du fait de l'insuffisance rénale et la correction des troubles ioniques secondaires, au prix d'une circulation extra corporelle intermittente, dont la mise en œuvre exigeait la création d'un abord vasculaire artificiel, et était assortie de risques spécifiques, mal contrôlés, et susceptibles d'engager le pronostic vital. Les progrès technologiques ont ensuite permis une meilleure tolérance de la technique, tout en améliorant les conditions de sécurité de mise en œuvre. L'efficacité thérapeutique ayant été démontrée, la disponibilité matérielle du traitement a permis son utilisation prolongée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, indépendamment de tout projet de greffe. En définitive, les deux traitements ont été efficaces et disponibles en même temps, la faisabilité technique de l'un reposant seulement sur des moyens matériels coûteux, celle de l'autre exigeant la disponibilité d'organes provenant du corps d'autres êtres humains. La répétition des succès prolongés de la transplantation, qui permettaient aussi la guérison des symptômes associés les plus invalidants telles que l'anémie et l'hyperparathyroïdie secondaire, et la meilleure tolérance immédiate des patients pour la transplantation, ont abouti à en faire rapidement le traitement préféré des malades insuffisants rénaux chroniques. Celui qui, les libérant d'une machine qui les condamnait à un enchaînement physique étroit, les sortait d'un état de survie difficile, précaire et émaillé de complications pour leur restaurer une autonomie, la force de travailler et la possibilité de procréer. A l'époque, il n'a jamais été cherché à comparer ces deux traitements par une étude randomisée dans le but d'entériner scientifiquement la supériorité de l'un par rapport à l'autre. Ces pratiques étaient étrangères à la pensée médicale de l'époque. L'éthique médicale n'a ensuite jamais permis de conduire

d'études comparatives randomisées. La certitude que la transplantation rénale est désormais le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique, s'est établie sur la foi d'études observationnelles, comparant les patients transplantés avec ceux qui ne l'étaient pas encore, alors qu'ils étaient pourtant inscrits sur la liste d'attente, et donc supposés comparables. Ces études comparatives démontrent une meilleure survie après transplantation rénale qu'en dialyse, quel que soit l'état de santé sous-jacent(35, 36). Cette certitude a par la suite justifié l'extension des indications, au nom du principe d'équité. Il n'a pas été envisagé non plus de valider ces indications par des études randomisées contrôlées, dont la proposition paraît même inacceptable.

III.2.1.2 - La nécessité de recherche en transplantation rénale relève du principe de responsabilité

Les craintes médicales éprouvées par les médecins qui exercent la médecine de transplantation, sont par nature, différentes de celles qu'expriment les autres médecins. Médecine issue de la transgression des lois humaines et de la nature par les médecins et chirurgiens, la transplantation en effet, n'est pas qu'une médecine de remplacement, elle est une médecine de transformation. Elle vise à la restauration d'une fonction perdue. Cet objectif thérapeutique n'est obtenu pour l'instant qu'au prix de multiples transformations touchant à la fois l'organisme du receveur et l'organe transplanté. Ces transformations ne se résument pas à des modifications physiques de l'anatomie induites par l'acte chirurgical. Elles sont aussi le résultat d'une interaction entre l'organisme du receveur et le greffon, et celui de l'effet des traitements immunosuppresseurs qui interfèrent durant toute la durée de la greffe avec le système immunitaire des patients transplantés, pour s'y opposer. C'est la première fois que les médecins bloquent volontairement les mécanismes naturels de défense de l'organisme, alors que jusque là, toutes leurs approches visaient à les renforcer. Ces transformations, qui découlent de l'intervention médicale, génèrent pour les médecins un nouveau devoir : celui d'appréhender les conséquences de leurs actions sur la vie des personnes dont l'organisme se trouve ainsi modifié. L'objectif de ces recherches, à visée cognitive, n'est pas anthropométrique. La question n'est certainement pas de définir de nouvelles

normes, spécifiques de la greffe, ni d'identifier des marqueurs susceptibles d'aboutir à une stigmatisation des personnes greffées en les identifiant comme différentes à ce seul prétexte, bien au contraire. Il s'agit d'évaluer totalement la portée d'une intervention médicale complexe, sous un angle qui dépasse sa tolérance immédiate et son efficacité. Selon une visée responsable, s'intégrant dans une éthique de responsabilité, telle qu'elle a été définie par Hans Jonas en 1979(154), il existe bien au-delà du défi thérapeutique relevé, une nécessité de s'assurer que l'action médicale reste, conformément à son intention, bienfaisante dans toutes ses dimensions, y compris dans une perspective anticipatrice plus éloignée. L'expression du principe hippocratique de non-malfaisance, qui est l'un des principes fondateurs de l'éthique médicale, impose en définitive par devoir cette démarche de recherche qui vise à mesurer, contrôler, et corriger les effets éventuellement néfastes des actes médicaux. Cette implication responsable du médecin est particulièrement identifiable dans les démarches qui relèvent de la pharmacovigilance, et dans celle de l'organisation d'un suivi médicalisé très prolongé, spécifique et adapté. C'est aussi le principe qui prévaut dans les démarches empiriques de tentatives d'allègement du traitement immunosuppresseur(97, 155-158), qui procèdent toutes d'un désir de minimiser les effets indésirables identifiés, même au détriment de l'effet bénéfique principal. Elles sont en effet exceptionnellement conduites selon la procédure lourde et rigoureuse d'un essai thérapeutique contrôlé, seule méthode adaptée pour obtenir des preuves de l'effet bénéfique ou délétère de telles attitudes(159).

La visée première de la pratique de conservation systématique d'échantillons biologiques, parfois sériés, prélevés à l'occasion des gestes de soins en transplantation rénale s'intègre tout à fait dans cette démarche responsable. Ces échantillons ont été conservés en vue d'une utilisation *a posteriori*, à de futurs travaux de recherches, testant des hypothèses inédites induites par le progrès des connaissances scientifiques, ou plus anciennes mais jusqu'alors inexplorables faute d'outil technologique adapté. Leur réutilisation est aujourd'hui la source d'avancées scientifiques considérables, le plus souvent insoupçonnées au moment de leur collecte, et utile à l'indispensable progression des connaissances en biologie et en immunologie. Elles permettront peut-être un jour de trouver les clefs de la tolérance spécifique d'un greffon, autorisant alors enfin de donner à la transplantation un statut de médecine de remplacement, qui évitera

aux personnes transplantées de se trouver condamnées à subir une nouvelle maladie, en remplacement de celle qui a justifié la greffe. Ces particularités qui donnent un sens à l'intrication des pratiques de recherche et de soin, expliquent certainement les difficultés parfois ressenties par les transplantateurs eux-mêmes à différencier en toute honnêteté ce qui, dans leurs pratiques quotidiennes, relève plus de l'une que de l'autre. Elles sont complémentaires des projets de recherche dédiés à l'amélioration des résultats de la transplantation, identifiés dans le cadre des recherches biomédicales répondant aux normes juridiques actuelles.

III.2.1.3 - L'intrication conceptuelle entre recherche et soin, couplée au manque de moyens, favorise les dérives des médecins transplantateurs

Les nombreux obstacles matériels qui s'accumulent et s'opposent à la mise en œuvre de projets de recherches larges et coûteux dans le champ de la thérapeutique associée à la transplantation rendent complexes l'obtention de preuves, en dehors des initiatives industrielles, consacrées préférentiellement aux objectifs de développement de leurs produits. Or, la prise en charge médicamenteuse de la plupart des maladies est organisée dans le sens de l'EBM et l'accès au médicament passe par l'évaluation du rapport bénéfice/risque par le biais des essais thérapeutiques. Ce sont eux qui guident les agences du médicament (Afssaps en France et EMEA en Europe), pour attribuer une reconnaissance officielle aux produits de l'industrie pharmaceutique et décider des taux de leur remboursement. Les conflits d'intérêts particuliers sont multiples. Il s'y rajoute, selon les pays, un conflit entre moyens et politiques sanitaires. La réalité des besoins de recherche en transplantation ne lui confère pas de priorité particulière. Les autorisations de mise sur le marché, limitent strictement la reconnaissance des indications à celles pour lesquelles la preuve de leur efficacité a été obtenue. Ces procédures illustrent les limites des études de phase III, dont seule la pluralité, financièrement irréaliste, permettrait de répondre à l'ensemble des questions qui se posent vraiment. L'usage en transplantation rénale de nouveaux produits thérapeutiques dont l'efficacité et la tolérance a été démontrée dans d'autres indications est légalement impossible. Devant ces difficultés, les médecins transplantateurs, se sentent régulièrement confrontés à un

grave dilemme. Faut-il laisser évoluer péjorativement une situation médicale connue pour son évolution défavorable, ou doit-on tenter de renverser ce pronostic, en administrant un produit nouveau, dont le mécanisme d'action permet de préjuger d'un possible effet bénéfique ? Dans ces approches pragmatiques, l'évaluation du rapport bénéfice-risque de l'usage d'un médicament hors de son AMM est réalisée sur des bases bancales. Le risque est évalué sur les données de tolérance recueillies lors des essais chez des volontaires sains, puis chez des patients atteints des pathologies pour lesquelles l'efficacité du produit a été démontrée. Le bénéfice, lui, est préjugé par opposition à l'évolution péjorative certaine, en l'absence de traitement efficace disponible. Des études qualifiées de « pilotes », sont ainsi réalisées, dans le cadre d'essais aussi appelés « preuve de concept », qui visent à observer l'évolution clinique de quelques patients traités dans le cadre d'une indication inédite, pour en déduire « une idée » sur la tolérance et l'efficacité dans cette indication. Ces études sont alors bien souvent réalisées en dehors de tout cadre réglementaire, et se présentent sous la forme d'une série de prescriptions de molécules commercialisées, hors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché. Ces « études », assimilables à des prescriptions compassionnelles, n'auront bien sûr jamais la moindre puissance statistique. Elles peuvent néanmoins avoir l'intérêt de favoriser la réalisation d'un essai thérapeutique visant une extension des mentions légales du produit testé, indispensable à la prise en charge du traitement par les assurances maladie. Leur effet pervers peut, en revanche, être de retarder la reconnaissance légitime d'un produit dans une indication fondée, en l'absence des « preuves ». Le risque est la pérennisation de ce mode de prescriptions qui peut, en cas de succès thérapeutique prolongé et d'absence d'alternative thérapeutique, s'opposer ensuite à la réalisation de ces essais, pour des raisons qui relèvent de la protection des personnes. Il n'est pas facile d'anticiper sur les possibilités de faire valider par les autorités de tutelle des indications sur la foi de données rétrospectives non contrôlées, même si elles sont nombreuses. En cas de pénurie, il est normal que les indications validées soient prioritaires. La question s'est posée récemment en transplantation rénale, avec la prescription de plus en plus large des immunoglobulines polyvalentes (IVIg), dont l'intérêt s'est imposé aux yeux des médecins transplantateurs pour les traitements curatifs et prophylactiques du rejet humoral. Ce produit de santé, coûteux et non dénué de risque, issu de l'être humain grâce aux progrès technologiques

récents, fait l'objet d'une prescription nominative régulée. Sa délivrance pharmaceutique est conditionnée par la reconnaissance de l'indication envisagée par le Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovation Technologiques (CEDIT). Le CEDIT a classé les indications des IVIg en 3 groupes : le groupe I est celui des indications reconnues, fondées sur des preuves, le groupe II est celui des indications « à évaluer », et le groupe III, celui des indications « non reconnues et contre-indications ». Les certitudes médicales, confortées par les très nombreuses publications rapportant l'évolution favorable de transplantations, vouées historiquement à un échec précoce, en raison de leur niveau élevé de risque immunologique(130, 160-165), ont fini par convaincre en France les experts du CEDIT de la légitimité de délivrer ce produit pour ces traitements, qui participent des indications de groupe II, « à évaluer ». De leur côté, les médecins transplantateurs n'ont pas pu mener les essais thérapeutiques contrôlés contre placebo, indispensables à la démonstration scientifique de l'efficacité de ces traitements. En l'état des connaissances acquises par l'usage, la perte de chance des patients traités par le placebo leur semblait indiscutable et donc inacceptable. Malheureusement, une forte tension internationale d'approvisionnement, aggravée par l'augmentation de la consommation conduit actuellement le Ministère de la Santé à envisager de ne plus délivrer les IVIg qu'aux indications de groupe I.

III.2.2 - La relation médecin – malade est influencée par ces particularités

La pratique de la médecine de transplantation est donc loin d'être exclusivement fondée sur des preuves. Le champ des incertitudes y est si grand, malgré les bons résultats et l'excellente image véhiculée par les patients, que la pratique médicale empirique et la pratique de recherche y sont parfois indissociables. Il pourrait être tentant pour les médecins de se retrancher derrière une position éthique « téléologique », fondée exclusivement sur le principe de bienfaisance, et justifiée par le principe de responsabilité. Pourtant, même s'il est difficile de partager chaque décision médicale avec la personne, en l'absence de preuves qui documenteraient la possibilité d'un choix, le principe du respect de l'autonomie ne devrait pas être oublié. La décision, lorsqu'elle est prise sur des résultats d'analyse statistique, même lorsqu'ils sont excellents, n'exclue pas, pour un patient donné, le risque individuel d'échec.

L'explicitation de ce risque, si elle n'est pas nuancée, est susceptible de le précipiter dans les affres du doute. Dans la pratique, la nature de la relation qui s'établit au fil du temps entre un patient et un médecin transplantateur est le plus souvent une relation de confiance. Le médecin transplantateur est celui qui a su considérer l'expression du désir du patient, comme l'un des éléments les plus déterminants de l'accessibilité à la liste d'attente de transplantation. La relation durable qui s'établit entre chaque personne greffée et le médecin transplantateur implique la considération de la personne soignée dans son entièreté. Leur cheminement côte-à-côte, dans le partage d'une expérience, dédiée à la survie et au bien être de l'une d'entre elle, qui se trouve donc en position de vulnérabilité, confère malgré tout au médecin une responsabilité supplémentaire, qui n'exclut pas, bien au contraire, un devoir d'information.

III.2.2.1 - L'information préalable à la greffe

Par définition, la personne en attente d'une transplantation rénale est une personne vulnérable. Prisonnière de sa maladie, inexorablement mortelle en l'absence de traitement substitutif, elle redoute que le choix de la survie la condamne à une dépendance. Dépendance vis-à-vis de la médecine, de la société, voire d'une machine. Son état de santé, perçu comme inquiétant par les médecins souvent bien longtemps avant les manifestations cliniques de la maladie, s'est dégradé ostensiblement, la maladie l'a rattrapée, et ce qui était d'abord annoncé, puis redouté, s'est produit. De nombreux témoignages de la souffrance de ces personnes, et de leur vécu positif de la greffe, vont dans le même sens(166, 167) et les patients qui ont vécu un échec de greffe sont très nombreux à manifester le souhait d'être greffés de nouveau, malgré la déception et les risques qu'ils ont désormais les moyens d'appréhender, que l'échec ait été précoce ou tardif. Le soulagement apporté par la greffe est particulièrement net lorsque la transplantation survient dans le relais d'un traitement de suppléance. La transplantation rénale, lorsque ses suites sont simples, est volontiers décrite par les patients comme une « renaissance », espérée souvent de manière irrationnelle. C'est là que le discours médical prend toute son importance. Loyal, clair et nuancé, inscrit dans le cadre d'un échange privilégié entre la personne qui espère une greffe et le médecin, il doit avoir pour objectif d'aider cette personne à être prête à prendre, en toute

conscience, « sa » bonne décision, en l'aidant notamment à évaluer le rapport bénéfice/risque qui s'applique à sa situation médicale, en tenant compte de ses enjeux personnels. Un tel discours met en perspective les données scientifiques disponibles, recueillies à l'occasion de l'évaluation continue des résultats, avec les enjeux personnels du candidat à la transplantation. Les risques et les contraintes de la transplantation doivent être comparés à ceux de l'absence de greffe. Le nombre d'informations à délivrer est donc très important. La probabilité pour que tout soit retenu est infime. C'est pourtant avant l'inscription qu'un certain nombre d'options peuvent être discutées, notamment celles qui concernent la qualité variable des greffons.

En effet, le temps d'attente est long. Le moment ultime de l'appel d'un patient pour la greffe est un moment qui n'est pas adapté pour délivrer en primeur une information qui impose un choix remettant en question la transplantation tant espérée. En tout état de cause, cet instant n'est pas propice car choisir en urgence ce jour-là se résume à choisir d'être, enfin, greffé « *mais avec un greffon vecteur d'un risque statistique d'échec plus élevé que les autres* » ou à renoncer à cette greffe. L'information préalable des candidats à la transplantation sur l'éventualité de se voir proposer un tel greffon est pourtant importante et le recueil d'un consentement explicite à se le voir attribuer peut se justifier. La pertinence d'un exposé impersonnel se bornant à décrire des probabilités statistiques de survie de greffon, ne tenant pas compte des besoins et des particularités des candidats receveurs, est en revanche critiquable car l'ensemble des paramètres doit être mis en perspective. La présentation dichotomique de deux catégories de reins, opposées par une probabilité statistique de succès différente, n'est pas facile à accepter pour le patient. Il est vraisemblable que cette classification, trop caricaturale pour être pertinente à l'échelle d'un individu, représente une information médicale inappropriée. Pourtant, actuellement, toutes les équipes n'ont pas la même sélectivité vis-à-vis des greffons(148). Si les résultats des travaux récemment publiés se confirment, l'évaluation de la qualité du greffon pourra se faire de manière plus pertinente, à la lumière du résultat d'un examen histologique préalable(168, 169). Les équipes médicales auront alors toutes les données objectives requises pour établir une expertise valable greffon par greffon, et réaliser un premier « tri » parmi les greffons proposés, excluant ceux dont la probabilité de succès est

totallement nulle. Les médecins auront alors la possibilité de délivrer au patient concerné, une information pertinente pour son choix.

L'Agence de la Biomédecine propose ces greffons, selon un ordre de priorité qui suit des règles de répartition et d'attribution clairement établies, indépendamment de leur qualité, laissant normalement aux médecins la responsabilité de l'acceptation de ce greffon, et de la nature de l'information à délivrer aux patients. En revanche, elle a imposé des contraintes d'information très précises pour les greffes qualifiées de « dérogatoires ». Ce terme regroupe pour l'instant les greffes réalisées avec des greffons provenant de donneurs ayant rencontré les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou la syphilis(170). Ces transplantations sont vectrices d'un risque infectieux très faible, non nul, mais identifié. Les greffons sont alors attribués dans des conditions très strictes, à des receveurs sélectionnés sur des critères déterminés par des experts reconnus pour leur compétence dans le domaine, et permettant de minorer les risques en ce qui concerne les virus hépatotropes. Lorsqu'un traitement est disponible, il encadre nécessairement la greffe, pour tenter de ramener le risque à zéro. Ces greffes dérogatoires ont fait l'objet de l'édition par l'Agence de la Biomédecine d'un formulaire d'information et d'un recueil de consentement spécifique, archivé à titre de preuve que l'information a bien été délivrée, assimilant à tort ces greffes à une pratique de recherche, par la mobilisation d'un principe de précaution imposé aux médecins.

III.2.2.2 - L'information pendant le suivi de la greffe

La complexité du traitement conduit les médecins à délivrer de nombreuses informations tout au long de la greffe, à chacune de ces étapes. La qualité de l'observance, indispensable au succès prolongé de la greffe en dépend(171, 172), et l'adhésion du patient au projet thérapeutique est le plus souvent acquise, tant il craint d'avoir à retourner à la dialyse. La grande difficulté réside dans la loyauté de l'information concernant la nature du traitement ou de la contrainte proposée. La situation est assez simple lorsque le patient est sollicité pour participer à une recherche biomédicale identifiée. La procédure est alors parfaitement bien définie, le projet clair et explicite. Il est prévu par le promoteur une procédure de consentement spécifique, qui assurera une traçabilité de l'information due. La qualité de l'information délivrée est en

revanche très difficile à établir, dans la mesure où les problématiques abordées par les protocoles de recherches sont extrêmement techniques, et les formulaires d'information le plus souvent surchargés, illisibles surtout en urgence, notamment par les patients qui viennent d'être admis pour la transplantation et sont sidérés par cette perspective. Malheureusement, la plupart des essais thérapeutiques concernant les protocoles immunosuppresseurs doivent débiter le jour même de la greffe, celle-ci étant généralement réalisée en urgence. De nouveau la loyauté médicale entre en scène. L'information peut, en effet, être rendue compréhensible. La proposition peut être résumée pour mobiliser les critères de choix qui parleront aux patients, préalablement informés de l'éventualité d'une telle proposition de participer à une recherche, à l'occasion d'une consultation pré transplantation. Tous les types de recherche ne généreront pas des sentiments identiques. Une recherche portant sur un nouveau médicament, assortie du niveau d'incertitude maximum et d'un risque élevé, et la comparaison de deux stratégies thérapeutiques rôdées, ou le don de quelques millilitres de sang pour un projet de recherche in vitro ne généreront pas les mêmes angoisses. La participation libre du patient peut d'ailleurs entraîner une gradation dans son sentiment d'avoir participé à la recherche pour sa maladie, selon le type de protocole. Ce moment peut être celui de l'élaboration d'un véritable échange interhumain, indispensable à la relation de confiance participant de la décision du patient, et dépendant de l'attitude et la disponibilité du médecin. Bien sûr, en préalable, le patient doit avoir acquis la certitude que le médecin le respectera autant dans l'expression de son droit à ne pas participer, que dans son choix de participer. Dans la pratique, il est plutôt rare que les patients refusent leur participation à ces recherches, surtout lorsqu'elles sont proposées le jour de la greffe. Certains le font pourtant de temps en temps, exprimant parfois le sentiment d'avoir été « agressés », de se sentir « stressés », de s'être sentis « pris en otage », regrettant souvent de ne pas avoir pu se préparer à un tel choix. Dans ces circonstances, quelle que soit la qualité de l'échange, la transparence sur la nature de l'acte proposé est totale et deux mesures de protection sont présentes et permettent de bloquer d'éventuels débordements. La première, et la plus importante, découle de l'intervention d'un CPP, en amont de la recherche. En effet, cette garantie offre celle que le projet aura été passé au crible de l'éthique de la discussion, qui préside à l'élaboration du choix de chacun des avis rendus par ces comités. L'acceptabilité de la

sollicitation d'une personne en telle position de vulnérabilité, aura été examinée au regard de l'intérêt du protocole et de ses risques comparés au bénéfice attendu de la recherche, de manière indépendante. La deuxième réside dans la trace écrite de l'information, qui est délivrée au patient et lui matérialise la révocabilité de sa décision.

Les authentiques difficultés de distinction par le médecin lui-même entre sa pratique de soin et sa pratique de recherche, voire la réalisation en toute connaissance de cause de recherches non déclarées, rendent plus complexes à la fois l'évaluation de la nature de l'information délivrée, de sa bonne compréhension, et celle de son acceptabilité. Ces circonstances sont anormalement propices aux abus, compte-tenu de l'asymétrie de la relation qui existe entre le patient et le médecin transplantateur. L'évaluation indépendante manque alors cruellement, dans la mesure où le médecin peut se trouver en conflit d'intérêt avec le patient, lorsque notamment, il doit rendre des comptes à l'institution (lorsqu'il refuse un greffon, ou ne génère pas assez d'activité dans son établissement), ou à ses pairs (lorsqu'il ne génère pas assez de travaux de recherches ou de publications).

IV - L'organisation du dispositif de régulation de la recherche n'est pas adaptée

IV.1 - La finalité de la distinction entre soins et recherche est éthique

La distinction entre recherche et soins en médecine s'inscrit dans l'histoire des normes, mais sa finalité est éthique. Elle a pour fondement un questionnement sur la justification éthique des pratiques de recherche chez l'homme, visant à préciser les modalités et les limites dans lesquelles la collectivité accepte qu'un individu soit exposé à des risques ou à des contraintes au nom d'enjeux scientifiques et/ou collectifs. De ce fait, la pratique de la recherche s'oppose, en apparence, au principe cardinal de la médecine hippocratique : *Primum non nocere*. Source de progrès médical potentiellement bénéfique, la recherche conduite chez l'homme selon une démarche scientifique, peut en effet exposer celui qui s'y prête à des risques dont la nature est parfois difficile à définir. Ainsi, le principe de la démarche scientifique étant de tester des hypothèses, elle place, par définition, le sujet de recherche dans une zone d'incertitude, dont l'amplitude ne sera pleinement définie qu'*a posteriori*, par l'observation des conséquences de l'expérimentation. Les enjeux, les contraintes et les risques spécifiques auxquels sont exposées les personnes se prêtant à ces différents types de recherches ne sont pas les mêmes. Ainsi par exemple, les sujets qui participent à un essai thérapeutique sont directement (et délibérément) exposés à des risques spécifiques, variables selon qu'ils s'agissent d'essais thérapeutiques de phase I, visant à évaluer l'innocuité et la tolérance de nouvelles molécules pharmaceutiques chez des volontaires sains, ou d'essais thérapeutiques visant à évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement chez des patients. A l'inverse, lorsque l'objectif de la recherche est l'évaluation de stratégies médicales dans le cadre de leurs applications courantes, elles sont difficiles à isoler du contexte de soin. Elles n'exposent pas le patient à des risques spécifiquement motivés par la nécessité de la recherche. Le sujet souffrant se trouve alors dans une position intermédiaire. Il reçoit, bien sûr, des soins adaptés à son état de santé. Les données issues de son dossier médical, incluant éventuellement des données personnelles, sont utilisées par les médecins dans le cadre d'une recherche dépassant son intérêt personnel au profit de celui de la collectivité. Le *distinguo* entre le soin et la recherche est ici plus subtil. Pourtant, si l'on accepte de définir l'activité de recherche

par sa finalité, qui est la production de savoir, il devrait être possible d'en faire autant pour le soin. Le soin pourrait se définir comme la mise en œuvre de moyens techniques, issus de la recherche, en vue du rétablissement, de l'amélioration ou de la préservation de la santé d'un individu, avec une probabilité élevée d'y parvenir. La visée du soin est donc le bien être de l'individu qui le reçoit. Cette distinction épistémologique entre soin et recherche, fondée sur la différence de finalité entre les pratiques reste parfois malgré tout bien difficile à effectuer, l'une naissant de la continuité de l'autre, notamment dans le champ des disciplines médicales les plus novatrices, telles que la transplantation d'organes.

IV.2 - Le retour aux textes fondateurs de l'éthique de la recherche chez l'homme ouvre une piste

L'observation des pratiques professionnelles dans le champ de la transplantation rénale pourrait inciter à situer l'ensemble de cette activité médicale dans le champ de la recherche biomédicale. La démarche empirique disparaît progressivement au profit d'une démarche scientifique, garante de la validité des résultats. Les actes de soins et de recherche peuvent encore totalement s'y mêler au sein des pratiques professionnelles, surtout si la demande de soin est urgente, et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée, d'autant plus qu'elle concerne une situation médicale encore en zone d'incertitude. Faut-il pour autant remettre en question la reconnaissance de la transplantation rénale en tant que thérapeutique, au prétexte de l'étendue de cette zone d'incertitude, alors que ses résultats et son succès l'ont consacrée au contraire traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale ? La relecture des textes internationaux fondateurs des principes éthiques gouvernant la pratique de la recherche chez l'homme facilite la réponse. En effet, il n'est plus acceptable, compte-tenu de l'avancée de cette médecine, de la considérer comme une recherche pure, conférant ainsi le statut de « participant à une recherche biomédicale » à tous les patients transplantés. Le rapport Belmont précise que l'exercice médical fait référence aux interventions conçues dans le seul but d'améliorer le bien-être d'un patient, avec une chance raisonnable de réussite. Cette définition paraît assez bien caractériser la transplantation rénale. Néanmoins, la largeur des mailles du canevas qui

permet encore aujourd'hui à la décision médicale de se fonder sur des certitudes est telle que les questions sont trop nombreuses et les moyens trop restreints pour générer à chaque fois des projets de recherche biomédicaux, dont certains seraient par ailleurs inacceptables. L'article 32 de la déclaration d'Helsinki envisage alors la possibilité de recours, hors du champ formel et contraignant de la recherche, à l'utilisation des thérapeutiques innovantes. Le médecin est autorisé dans ce cadre à recourir, avec le consentement éclairé du patient, à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il « juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé, ou de soulager les souffrances du malade ». Ces mesures sont autorisées, lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces. Elles doivent alors « dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité ». Il est précisé que toute nouvelle information ainsi obtenue doit être consignée, et le cas échéant, publiée. De fait, la pratique de la transplantation rénale se déroule précisément dans cette logique. On y distingue nettement la trame du soin, des projets de recherches biomédicales y sont conduits et identifiables, et le recours à l'innovation thérapeutique (ou diagnostique) y est régulier, mais clandestin ! Le financement est en général prélevé sur le budget du soin, l'information et le consentement de la personne n'y sont plus obligatoires, puisque tout cela est illégal. Les problématiques sont assez lointaines de celles de la recherche, lorsque les écarts sont motivés au nom de l'intérêt particulier de la personne soignée. L'absence de prise en compte de ces situations par la réglementation française risque d'aboutir, dans le cadre de l'application d'une nouvelle politique de santé, plus restrictive, à un blocage rapide de l'évolution des connaissances en transplantation rénale, voire à une baisse de la qualité des soins, une grande partie des pratiques n'ayant jamais pu être validées par des preuves au sens de l'Evidence Based Medicine. Actuellement, cette réglementation précise dans l'article R 1121-3 du décret d'application de la loi de santé publique, que l'évaluation de l'innovation thérapeutique ne peut se faire selon les modalités allégées réservées aux soins courants. Il n'existe néanmoins aucune disposition légale qui les assimile explicitement à la recherche. Evidemment, leur libéralisation et leur assimilation automatique à des soins ou traitements conventionnels ouvrirait la porte à de trop nombreux abus. La réflexion pourrait se poursuivre en soumettant la

mobilisation de chaque procédure entrant dans le champ de l'innovation thérapeutique, à l'avis préalable d'un Comité de Protection des Personnes indépendant, rompu à l'évaluation de la recherche. Sa mission aurait ici tout son sens. Mettant au service des patients et des médecins leur savoir-faire en matière d'évaluation des balances bénéfiques/risques pour les projets de recherches biomédicales, ils seraient certainement les mieux placés pour statuer et identifier, en toute indépendance, les tensions éthiques existantes dans chaque désir médical de recours à l'innovation thérapeutique. Ils offriraient ainsi une mesure de protection des personnes transplantées, mis en position de vulnérabilité particulière, du fait d'une complication de leur maladie, et des incertitudes de leurs médecins devant celle-ci. Une réflexion sur la manière d'accepter la pratique de recherche dans le contexte du soin, dans des limites acceptables est indispensable. Un financement sur des fonds hospitaliers dédiés à la transplantation rénale serait alors nécessaire, non pas sous la forme d'une promotion, mais sous la forme du paiement du coût des traitements et procédures diagnostiques nécessaires. Celui-ci devrait être conditionné par l'avis favorable du Comité indépendant, éventuellement documenté par l'avis d'un collègue d'experts sur la pertinence du projet. Certaines de ces recherches, tout à fait indispensables, pourraient peut-être ainsi progresser. Les limites entre soins et recherches en transplantation y gagneraient à terme en clarté. Pour reprendre le débat sur la biopsie rénale par exemple, il semble évident que si l'intérêt de ces techniques à visée de dépistage est controversé, c'est en partie en raison de leur coût, et de leur caractère invasif, non dénué de dangerosité. La pertinence de l'usage d'un dépistage des évènements cliniques susceptibles d'entraîner une adaptation du traitement, ne serait pas discutée, si les techniques disponibles étaient non invasives. Elles pourraient alors avantageusement remplacer les biopsies qui conserveraient toute leur pertinence dans les situations non élucidées par les autres techniques. Les recherches qui sont nécessaires à la mise au point de ces techniques justifient le maintien des biopsies dans les pratiques cliniques, et la réutilisation de ces échantillons pour ces recherches. En effet, il n'est pas possible de valider les techniques non invasives sans les comparer à cette technique de référence.

Conclusion

La transplantation rénale est perçue comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. L'analyse critique de la réalité des pratiques professionnelles montre pourtant que son exercice clinique est indissociable de la recherche. De nombreux facteurs s'opposent à la transparence, pourtant indispensable de l'activité de recherche. Ils relèvent souvent d'enjeux financiers et d'écueils administratifs qui suscitent des recherches clandestines. Sans remettre en cause les fondements éthiques de la distinction normative entre soin et recherche, le contexte particulier des innovations thérapeutiques pourrait bénéficier d'une réglementation plus souple, redonnant au médecin-chercheur les moyens de conduire des recherches où la finalité première est la personne soignée.

Comme le rappelle Pierre Lecoq néanmoins, dans son « Petit traité de la décision médicale »(173), « Être juste, au sens éthique du terme, n'est pas se borner à respecter le droit en vigueur ». La justification du droit par lui-même conduirait l'argumentation à se perdre dans le labyrinthe des articles et des décrets, des codes et des directives qui imposent à la conscience la rigidité formelle d'une terminologie administrative (...). Le médecin qui s'en tiendrait au moment juridique de la décision se bornerait à vérifier l'accord entre ce qu'il décide et ce que le droit lui permet. Pour le philosophe « la justice n'est pas une vertu surajoutée à des vertus préexistantes, mais la vertu qui pousse toutes les autres à son point d'excellence. La décision juste sera celle qui aura intégré en elle la reconnaissance de l'autonomie du patient, le devoir de bienfaisance et le souci de non malveillance ». Par le biais d'une réflexion philosophique sur la décision médicale, il arrive à la conclusion que la signification de l'éthique n'est pas réductible à une attitude pratique et spontanée, mais prendrait la forme d'un souci d'examen critique et distancié, que le médecin réaliserait *après* chacune de ces décisions(173).

Lorsque les médecins ne sont plus capables de différencier, au sein de leurs pratiques thérapeutiques, ce qui relève du soin de ce qui relève de la recherche, une réflexion éthique construite et indépendante, élaborée par un comité d'éthique de la recherche indépendant, dont le modèle pourrait suivre celui des actuels CPP, pourrait éclairer utilement leurs décisions médicales, en anticipant sur ce souci d'examen critique et distancié, qui n'est opérant qu'*a posteriori*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carrel A. The transplantation of organs: a preliminary communication. 1905 [classical article]. *Yale J Biol Med* 2001;74(4):239-41.
2. Carrel A, Guthrie CC. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. 1906 [classical article]. *Yale J Biol Med* 2001;74(4):243-7.
3. Carrel A, Guthrie CC. Successful Transplantation of Both Kidneys from a Dog into a Bitch with Removal of Both Normal Kidneys from the Latter. *Science* 1906;23(584):394-395.
4. Hume D, Merrill J, Miller B, Thorn G. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J. Clin. Invest.* 1955;34(2):327-382.
5. Merrill J, Murray J, Harrison J, Guild W. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956;160:277-82.
6. Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé (mémoire préliminaire). *Rev Neurol* 1959;101:3-15.
7. Biomédecine Adl. Rapport annuel-Bilan des activités de l'Agence de la Biomédecine; 2007.
8. Louis-Ferdinand Destouches. La vie et l'Œuvre de Philippe Ignace Semmelweis (1818-1865). Paris: Faculté de médecine de Paris; 1924.
9. Group E-BM. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-25.
10. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995;310:1122-26.
11. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996;312(7023):71-2.

12. Beecher H. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966;274(24):1354-60.
13. Rapport Belmont. In; 1979.
14. Léchopier N. L'émergence de normes pour la recherche biomédicale. *M/S: médecine sciences* 2004;20:377-81.
15. CCNE, santé CCndEplsdIvedl. Avis n° 104: Le "dossier médical personnel" et l'informatisation des données de santé; 2008.
16. Fagot-Largeault A. La déclaration d'Helsinki révisée. In: Dreyfuss D, Lemaire F, Outin H, Rameix S, editors. *Droit à la connaissance, respect des personnes et recherche clinique*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2001. p. 15-22.
17. Lemaire F, Schortgen F, Chastre J, Fagon J, Brochard L, Lacherade J, et al. Nouvelle législation portant sur les soins courants: rappel des difficultés passées. *La Presse Médicale* 2007;36:1167-73.
18. Sterz F, E AS, Bottiger B, Chamberlain D, Baskett P, Bossaert L, et al. A serious threat to evidence based resuscitation within the European Union. *Resuscitation* 2002;53(3):237-8.
19. Liddell K, Chamberlain D, Menon DK, Bion J, Kompanje EJ, Lemaire F, et al. The European Clinical Trials Directive revisited: the VISEAR recommendations. *Resuscitation* 2006;69(1):9-14.
20. Moulton B. Save European research campaign. *Bmj* 2004;328(7434):286.
21. Loi 2004-806 relative à la santé publique. *Journal Officiel de la République Française* 2004.
22. Loi n° 2004-800 relative à la bioéthique. *Journal Officiel de la République Française* 2004;182.
23. Ordonnance n° 2007-613. Paris; 2007 16 avril 2008.
24. Décret n° 2007-1220 du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). *Journal Officiel de la République Française* 2007.
25. Arrêté du 16 août fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain. *Journal Officiel de la République Française* 2007.

26. Moutel G, Plu I, Callies I, Duchange N, Grand-Laforêt E, Mamzer M.-F. Collecte et stockage de produits et éléments du corps humain en vue de recherche biomédicale: Quels enjeux et quelles régulations ? *Journal de droit médical, médecine légale* 2007;50(6).
27. Loi n° 2004-801 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel. *Journal Officiel de la République Française* 2004.
28. Comité Consultatif National d'Ethique C. Avis relatif aux comités d'éthique. Paris: Comité Consultatif National d'Ethique; 1992; 29 janvier 1992.
29. Hamburger J. Réflexions sur la transplantation du rein chez l'homme. *Bruxelles-Médical* 1961;40:1405-16.
30. Jeanneney. Circulaire Jeanneney. 1968.
31. Caillavet. Loi Caillavet 76-1181. *Journal Officiel de la République Française* 1976.
32. Loi 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation, et au diagnostic prénatal. *Journal Officiel de la République Française* 1994.
33. Loi 94-43 relative à la santé publique et à la protection sociale. *Journal Officiel de la République Française* 1994.
34. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel d'activité; 2006.
35. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-30.
36. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50(1):235-42.
37. Etablissement français des Greffes. Rapport d'activité et bilan des activités de prélèvement et de greffe en France: Etablissement français des Greffes; 1999.
38. Etablissement français des Greffes. Rapport d'activité et bilan des activités de prélèvements et de greffes en France: Etablissement français des Greffes; 2002.

39. Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007;84(3):285-91.
40. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008;8(3):593-9.
41. Loupy A, Anglicheau D, Suberbielle C, Mejean A, Martinez F, Zuber J, et al. Long-term outcome of third kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2693-700.
42. Loupy A, Anglicheau D, Timsit MO, Thervet E, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, et al. Impact of surgical procedures and complications on outcomes of third and subsequent kidney transplants. *Transplantation* 2007;83(4):385-91.
43. Pascual J, Zamora J, Pirsch J. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):553-86.
44. Hamburger J. Progrès de la médecine et responsabilité du médecin. In: *Deuxième congrès international de morale médicale; 1966; Paris; 1966.*
45. Morris P. Transplantation-A medical miracle of the 20th Century. *N Engl J Med* 2004;351(26):2678-9.
46. Chadban S, Morris R, Hirsch HH, Bunnapradist S, Arns W, Budde K. Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for the modern era. *Transplant Rev (Orlando)* 2008.
47. Etablissement français des Greffes. *Etude qualitative des équipes de greffe rénale en France.* Paris: Etablissement français des Greffes; 2004.
48. Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant* 2005;19(2):259-68.
49. Gera M, Slezak JM, Rule AD, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG. Assessment of changes in kidney allograft function using creatinine-based estimates of glomerular filtration rate. *Am J Transplant* 2007;7(4):880-7.
50. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51(6):1005-15.
51. Legendre C. Importance du suivi de la protéinurie chez le transplanté. *Néphrologie et thérapeutique* 2008;4:S45-S49.

52. Zuber J. Quoi de neuf dans le monitoring immunologique en transplantation cellulaire ? *Néphrologie et thérapeutique* 2008;4:S3-S5.
53. Glotz D. Intérêt du monitoring du rejet médié par anticorps post-transplantation. *Néphrologie et thérapeutique* 2008;4:S8-S12.
54. Thaunat O, Legendre C, Morelon E, Kreis H, Mamzer-Bruneel MF. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts ? *Transplantation* 2007;84(6):671-6.
55. Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K, Minz M, Nada R, Kohli H, et al. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft fonction a randomized controlled study. *Am J Transplant* 2008;8(2):317-23.
56. Legendre C, Thervet E, Skhiri H, Mamzer-Bruneel MF, Cantarovich F, Noel LH, et al. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;65(11):1506-9.
57. Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, Zuber J, Anglicheau D, Ciroldi M, Thervet E, et al. Attitudes et attentes des transplantateurs rénaux européens francophones vis-à-vis des biopsies systématiques. In: 7ème Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation; 2007; Lyon; 2007.
58. Vallier N, Salanave B, Weill A. Coût des trente affections de longue durée pour l'assurance maladie; 2006.
59. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (suppl 4):1-67.
60. European Best Practice guidelines for renal transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (suppl 7):1-85.
61. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
62. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberu J, Cardella C, Chapman J, Cochat P, et al. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007;83(8 Suppl):S1-22.
63. Loi 2004-810 relative à l'assurance maladie. *Journal Officiel de la République Française* 2004.
64. Loi 2007-1786 relative au financement de la sécurité sociale. *Journal Officiel de la République Française* 2007.

65. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation: Haute Autorité de Santé; 2007.
66. Djamali A, Kendziorski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003;64(5):1800-7.
67. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004;4(12):2067-74.
68. Kaneku H, Terasaki P. Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS renal transplant registry. *Clin Transplant* 2006:1-27.
69. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;127(5):380-7.
70. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326-33.
71. Jacquet A, Francois H, Frangie C, Ahmad L, Charpentier B, Durrbach A. Prevention of calcineurin inhibitor nephrotoxicity in renal transplantation. *Transpl Immunol* 2008.
72. Thaunat O, Mamzer-Bruneel MF, Agbalika F, Valensi F, Venditto M, Lebbe C, et al. Severe human herpesvirus-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood* 2006;107(7):3009-10.
73. Hornberger J, Wrone E. When to base clinical policies on observational versus randomized trial data. *Ann Intern Med* 1997;127(8 Pt 2):697-703.
74. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005;353(26):2779-87.
75. Morris PJ, Monaco AP. Evidence in transplantation: randomized versus nonrandomized studies. *Transplantation* 2008;86(1):16-7.
76. Terasaki P, Kaneku H. Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS renal transplant Registry. *Clin Transplant* 2006:1-27.
77. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Overview of large database analysis in renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(9):1052-6.
78. Penn I. Tumor incidence in human allograft recipients. *Transplant Proc* 1979;11(1):1047-51.

79. Penn I. Some problems with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2000;69(5):705-6.
80. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7(2):147-56.
81. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999;31(1-2):1260-2.
82. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol* 2007;27(4):445-61.
83. Mamzer-Bruneel MF. Infections chez les transplantés rénaux (à l'exclusion des infections virales). In: *Médecine-Sciences F*, editor. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger*. Hôpital Necker 2008. Paris: Lesavre, P.; 2008.
84. Kotton CN, Ryan ET, Fishman JA. Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(1):8-14.
85. Garrido RS, Aguado JM, Diaz-Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno A, et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. *Transplantation* 2006;82(11):1457-62.
86. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Munoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(7):875-82.
87. Ramos A, Asensio A, Munez E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Carratala J, et al. Incisional surgical infection in heart transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008;10(4):298-302.
88. Ramos A, Asensio A, Munez E, Torre-Cisneros J, Montejo M, Aguado JM, et al. Incisional surgical site infection in kidney transplantation. *Urology* 2008;72(1):119-23.
89. Len O, Gavalda J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, et al. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008;46(1):20-7.
90. Gurgui M, Munoz P. [Infection in heart transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(9):587-97; quiz 598.
91. Moreno A, Cervera C, Gavalda J, Rovira M, de la Camara R, Jarque I, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007;7(11):2579-86.

92. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* 2007;7(8):1989-96.
93. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Diaz-Pedroche C, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant* 2007;7(4):964-71.
94. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55(2):713-23.
95. CCNE. Avis N° 77. Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées: "biobanques", "biothèques". 2003.
96. Thervet E, Anglicheau D, Legendre C, Beaune P. Role of pharmacogenetics of immunosuppressive drugs in organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2008;30(2):143-50.
97. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005;9(21):1-179, iii-iv.
98. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;67(7):1036-42.
99. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69(7):1252-60.
100. Morelon E, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H. Sirolimus: a new promising immunosuppressive drug. Towards a rationale for its use in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):18-20.
101. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72(5):777-86.

102. Morelon E, Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):52S-57S.
103. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2(5):436-42.
104. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, Mota A, Claesson K, Ruiz JC, et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation* 2003;76(2):364-70.
105. Kreis H. New strategies to reduce nephrotoxicity. *Transplantation* 2001;72(12 Suppl):S99-104.
106. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, Correas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72(5):787-90.
107. Champion L, Stern M, Israel-Biet D, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006;144(7):505-9.
108. Bererhi L, Flamant M, Martinez F, Karras A, Thervet E, Legendre C. Rapamycin-induced oligospermia. *Transplantation* 2003;76(5):885-6.
109. Tondolo V, Citterio F, Panocchia N, Nanni G, Favi E, Brescia A, et al. Gonadal function and immunosuppressive therapy after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(4):1915-7.
110. Skrzypek J, Krause W. Azoospermia in a renal transplant recipient during sirolimus (rapamycin) treatment. *Andrologia* 2007;39(5):198-9.
111. Huyghe E, Zairi A, Nohra J, Kamar N, Plante P, Rostaing L. Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview. *Transpl Int* 2007;20(4):305-11.
112. Zuber J, Anglicheau D, Elie C, Bererhi L, Timsit MO, Mamzer-Bruneel MF, et al. Sirolimus may reduce fertility in male renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8(7):1471-9.

113. Handelsman DJ, McDowell IF, Caterson ID, Tiller DJ, Hall BM, Turtle JR. Testicular function after renal transplantation: comparison of Cyclosporin A with azathioprine and prednisone combination regimes. *Clin Nephrol* 1984;22(3):144-8.
114. Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF, Blancho G, Legendre C, Pol S. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997;63(1):158-60.
115. Penn I, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients: a review of the world experience. *Int Z Klin Pharmakol Ther Toxikol* 1970;3(1):49-54.
116. Mamzer-Bruneel MF, Bourquelot P, Hermine O, Legendre C, Kreis H. Treatment and prognosis of post-transplant lymphoproliferative disease. *Ann Transplant* 1997;2(4):42-8.
117. Caillard S, Agodoa LY, Bohen EM, Abbott KC. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation* 2006;81(6):888-95.
118. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoqueaux N, Dorken B, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007;86(8):599-607.
119. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socie G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107(8):3053-7.
120. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007;110(4):1123-31.
121. Mamzer-Bruneel MF, Lome C, Morelon E, Levy V, Bourquelot P, Jacobs F, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18(21):3622-32.
122. Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jager U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007;92(2):273-4.

123. Mamzer-Bruneel MF. Transplantation rénale et pénurie d'organes: confrontation de différentes représentations. DEA d'éthique biologique et médicale, Paris; 2004.
124. Bunnapradist S, Gritsch H, Peng A, Jordan S, Cho Y. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the united states. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1031-36.
125. Antoine C, Cohen S, Luciulli E, Colpart J, Cochat P. Donneurs à cœur arrêté: une des solutions à la pénurie. *Le courrier de la transplantation* 2004;IV:37-46.
126. Durand D, Kamar N, Martinez F, Ribes D, Rostaing L. Transplantation rénale chez le sujet âgé. In: *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*; 2004: Flammarion. Médecine Science; 2004.
127. Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003;75(3):361-7.
128. biomédecine Adl. Rapport REIN 2006. www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/experts.aspx 2007.
129. Kiberd B, Boudreault J, Bhan V, Panek R. Access to the kidney transplant wait list. *Am J Transplant* 2006;6(11):2714-20.
130. Anglicheau D, Loupy A, Suberbielle C, Zuber J, Patey N, Noel LH, et al. Posttransplant prophylactic intravenous immunoglobulin in kidney transplant patients at high immunological risk: a pilot study. *Am J Transplant* 2007;7(5):1185-92.
131. Alliance-O. Alliance-O white paper. www.alliance-o.org 2007.
132. Einollahi B, Pourfarziani V, Ahmadzad-Asl M, Lessan-Pezeshki M, Davoudi A, Nourbala A, et al. Iranian model of renal allograft transplantation in 3028 recipients: survival and risk factors. *Transplant Proc* 2007;39(4):907-10.
133. Ghods AJ, Savaj S. Iranian model of paid and regulated living-unrelated kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1136-45.
134. Hoyer PF. Commercial living non-related organ transplantation: a viewpoint from a developed country. *Pediatr Nephrol* 2006;21(10):1364-8.
135. Friedman EA, Friedman AL. Payment for donor kidneys: pros and cons. *Kidney Int* 2006;69(6):960-2.
136. Organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul. *Lancet* 2008;372(9632):5-6.

137. The declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Kidney Int* 2008.
138. Goyal M, Mehta RL, Schneiderman LJ, Sehgal AR. Economic and health consequences of selling a kidney in India. *Jama* 2002;288(13):1589-93.
139. Shu KH, Wu MJ, Chen CH, Cheng CH, Lian JD. Outcome of kidney transplantation using organs from executed prisoners: is it justified beyond the ethical issue? *J Chin Med Assoc* 2007;70(5):193-9.
140. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall JE, Mone T, Laeng R, Freise CE, et al. Organ donation and utilization in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8(4 Pt 2):922-34.
141. Langone AJ, Helderman JH. Disparity between solid-organ supply and demand. *N Engl J Med* 2003;349(7):704-6.
142. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M, et al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Engl J Med* 2003;349(7):667-74.
143. Steinbrook R. Public solicitation of organ donors. *N Engl J Med* 2005;353(5):441-4.
144. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74(9):1281-6.
145. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3):589-97.
146. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003;63(2):647-53.
147. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):945-51.

148. Dahmane D, Audard V, Hiesse C, Pessione F, Bentaarit B, Barrou B, et al. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney Int* 2006;69(3):546-52.
149. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005;5(4 Pt 1):757-65.
150. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):532-8.
151. Bailey RC, Lin MJ, Krakauer H. Assessing and using the multiple correlated components of the burden of disease in decision-making in health care. *Health Care Manag Sci* 2005;8(2):133-47.
152. Krakauer H, Bailey RC, Lin MJ. Beyond survival: the burden of disease in decision making in organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(10):1555-61.
153. Blagg CR. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: a view from Seattle. *Am J Kidney Dis* 2007;49(3):482-96.
154. Jonas H. *Le Principe Responsabilité*. 3ème ed. Manhecourt: Flammarion; 1998.
155. Opelz G, Döhler B. Effect on kidney graft survival of reducing or discontinuing maintenance immunosuppression after the first year posttransplant. *Transplantation* 2008;86(3):371-6.
156. Pretagostini R, Cinti P, Lai Q, Poli L, Berloco PB. Minimization of immunosuppressive therapy after long-term survival and immunological monitoring of recipients after kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2008.
157. Akalin E. Immunosuppression minimization protocols: how should they be monitored? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(9):484-5.
158. Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation : an overview. *Drugs* 2008;68(15):2113-30.
159. Hazzan M, Buob D, Labalette M, Provot F, Glowacki F, Hoffmann M, et al. Assessment of the risk of chronic allograft dysfunction after renal transplantation in a randomized cyclosporine withdrawal trial. *Transplantation* 2006;82(5):657-62.
160. Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas CA, Hakala TR, Jain A, et al. Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous

- immunoglobulin (IVIg) in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;72(3):419-22.
161. Pascual MA, Crespo M, Tolkoff-Rubin N. Progress in understanding humoral rejection in kidney transplantation: implications for patient management. *Nefrologia* 2001;21(4):327-31.
162. Mahmoud K, Sobh M, El-Shenawy F, Mostafa A, Abo El Magd M, Hassan N, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on suppression of alloantibodies against hla in highly sensitized transplant candidates. *Transplant Proc* 2004;36(6):1850-2.
163. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 2005;66(4):350-8.
164. Weinstein D, Braun WE, Cook D, McMahon JT, Myles J, Protiva D. Ultra-late antibody-mediated rejection 30 years after a living-related renal allograft. *Am J Transplant* 2005;5(10):2576-81.
165. Akalin E, Bromberg JS. Intravenous immunoglobulin induction treatment in flow cytometry cross-match-positive kidney transplant recipients. *Hum Immunol* 2005;66(4):359-63.
166. Baudelot C, Baudelot O. Une promenade de santé: Stock; 2008.
167. Berry M. Le don de soi: Michel Lafon; 2005.
168. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354(4):343-52.
169. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Letourneau I, Cote I, et al. A Simple Clinico-Histopathological Composite Scoring System Is Highly Predictive of Graft Outcomes in Marginal Donors. *Am J Transplant* 2008.
170. Bertrand X. Arrêté du 21 décembre 2005 pris en application des articles R.1211-14, R.1211-15, R.1211-16 et R.1211-21 du code de la santé publique. *Journal Officiel de la République Française* 2005;298(51).
171. Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001;60(4):1565-70.

172. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004;77(5):769-76.
173. Le Coz P. *Petit traité de la décision médicale*. Mesnil-sur-L'Estrée: Seuil; 2007.

ANNEXES

INDEX DES ABREVIATIONS

Afssaps :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP :	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
CCNE :	Comité Consultatif National d’Ethique
CCTIRS :	Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CCPPRB :	Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale
CNIL :	Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés
CPP :	Comité de Protection des Personnes
CSP :	Code de la Santé Publique
DGS :	Direction Générale de la Santé
EBM :	Evidence Based Medicine
EfG :	Etablissement français des Greffes
FDA :	Food and Drug Administration
HAS :	Haute Autorité de Santé
INSERM :	Institut National de la Santé & de la Recherche Médicale
IRB :	Institutional Review Board
NIH :	National Institute of Health
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
SFT :	Société Francophone de Transplantation
SLPT :	Syndromes Lymphoprolifératifs Post-Transplantation

Annexe 1 : Le Code de Nuremberg – 1947

Le *Code de Nuremberg* identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qu'elle ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.

3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.

5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison *a priori* de croire

qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.

6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.

7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.

8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.

10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. Française, in F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

Annexe 2

WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles to provide guidance to physicians and other participants in medical research involving human subjects. Medical research involving human subjects includes research on identifiable human material or identifiable data.
2. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of the people. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this duty.
3. The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."
4. Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.
5. In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society.
6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to improve prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. Even the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods must continuously be

challenged through research for their effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

7. In current medical practice and in medical research, most prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures involve risks and burdens.
8. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognized. Special attention is also required for those who cannot give or refuse consent for themselves, for those who may be subject to giving consent under duress, for those who will not benefit personally from the research and for those for whom the research is combined with care.
9. Research Investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements. No national ethical, legal or regulatory requirement should be allowed to reduce or eliminate any of the protections for human subjects set forth in this Declaration.

B. BASIC PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

1. It is the duty of the physician in medical research to protect the life, health, privacy, and dignity of the human subject.
2. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and on adequate laboratory and, where appropriate, animal experimentation.
3. Appropriate caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.
4. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation

to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.

5. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that there is compliance with the principles enunciated in this Declaration.
6. Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given consent.
7. Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research. The design of all studies should be publicly available.
8. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians should cease any investigation if the risks are found to outweigh the potential benefits or if there is conclusive proof of positive and beneficial results.
9. Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy volunteers.
10. Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.
11. The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.
12. The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient's information and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality

of the subject.

13. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
14. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.
15. For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law. These groups should not be included in research unless the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons.
16. When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative.
17. Research on individuals from whom it is not possible to obtain consent, including proxy or advance consent, should be done only if the physical/mental condition that prevents obtaining informed consent is a necessary characteristic of the research population. The specific reasons for involving research subjects with a condition that renders them unable to give informed consent should be stated in the experimental protocol for consideration and approval of the review committee. The protocol should state that consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the individual or a legally authorized surrogate.
18. Both authors and publishers have ethical obligations. In

publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and any possible conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

J. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

1. The physician may combine medical research with medical care, only to the extent that the research is justified by its potential prophylactic, diagnostic or therapeutic value. When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.
2. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists. See footnote
3. At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.
4. The physician should fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study must never interfere with the patient-physician relationship.
5. In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed.

FOOTNOTE: NOTE OF CLARIFICATION ON PARAGRAPH 29 of the WMA

DECLARATION OF HELSINKI

The WMA hereby reaffirms its position that extreme care must be taken in making use of a placebo-controlled trial and that in general this methodology should only be used in the absence of existing proven therapy. However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances:

- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or

- Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm.

All other provisions of the Declaration of Helsinki must be adhered to, especially the need for appropriate ethical and scientific review.

[Page back to paragraph 29.](#)

The Declaration of Helsinki (Document 17.C) is an official policy document of the World Medical Association, the global representative body for physicians. It was first adopted in 1964 (Helsinki, Finland) and revised in 1975 (Tokyo, Japan), 1983 (Venice, Italy), 1989 (Hong Kong), 1996 (Somerset-West, South Africa) and 2000 (Edinburgh, Scotland). Note of clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002.

Annexe 3 : Le rapport Belmont

Department of Health, Education, and Welfare
Office of the Secretary
PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS

BELMONT REPORT

ETHICAL PRINCIPLES AND GUIDELINES FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF RESEARCH

Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical
and Behavioral Research

Table of Contents

- I. Summary
- II. Members of the Commission
- III. The Belmont Report: An Introduction
 - A. Boundaries Between Practice and Research
 - B. Basic Ethical Principles
 - 1. Respect for Persons
 - 2. Beneficence
 - 3. Justice
 - C. Applications
 - 1. Informed Consent
 - 2. Assessment of Risk and Benefits
 - 3. Selection of Subjects

Summary

On July 12, 1974, the National Research Act (Public Law 93348) was signed into law, thereby creating the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. One of the charges to the Commission was to identify the basic ethical principles that should underlie the conduct of biomedical and behavioral research involving human subjects, and to develop guidelines, which should be followed to assure that such research is conducted in accordance with those principles. In carrying out the above, the Commission was directed to consider: (i) the boundaries between biomedical and behavioral research and the accepted and routine practice of medicine, (ii) the role of assessment of risk-benefit criteria in the determination of the appropriateness of research involving human subjects, (iii) appropriate guidelines for the selection of human subjects for participation in such research, and (iv) the nature and definition of informed consent in various research settings.

The *Belmont Report* attempts to summarize the basic ethical principles identified by the Commission in the course of its deliberations. It is the outgrowth of an intensive four-day period of discussions that were held in February 1976 at the Smithsonian Institution's Belmont Conference Center, supplemented by the monthly deliberations of the Commission that were held over a period of nearly four years. It is a statement of basic ethical principles and guidelines that should assist in resolving the ethical problems that surround the conduct of research with human subjects.

By publishing the Report in the **Federal Register**, and providing reprints upon request, the Secretary intends that it may be made readily available to scientists, members of institutional review boards, and Federal employees. The two-volume Appendix, containing the lengthy reports of experts and specialists, who assisted the Commission in fulfilling this part of its charge, is available as DHEW Publication No. (OS) 780013 and No. (OS) 78-0014, for sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.

Unlike most other reports of the Commission, the *Belmont Report* does not make specific recommendations for administrative action by the Secretary of Health, Education, and Welfare. Rather, the Commission recommended that the *Belmont Report* be adopted in its entirety, as a statement of the Department's policy. The Department requests public comment on this recommendation.

Members of the Commission

1. Kenneth John Ryan, M.D., Chairman, Chief of Staff, Boston Hospital for Women.
2. Joseph V. Brady, Ph.D., Professor of Behavioral Biology, Johns Hopkins University.
3. Robert E. Cooke, M.D., President, Medical College of Pennsylvania.
4. Dorothy I. Height, President, National Council of Negro Women, Inc.
5. Albert R. Jonsen, Ph.D., Associate Professor of Bioethics, University of California at San Francisco.
6. Patricia King, J.D., Associate Professor of Law, Georgetown University Law Center.
7. Karen Lebacqz, Ph.D., Associate Professor of Christian Ethics, Pacific School of Religion.
8. *David W. Louisell, J. D., Professor of Law, University of California at Berkeley.
9. Donald W. Seldin, M.D., Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas at Dallas.
10. Eliot Stellar, Ph.D., Provost of the University and Professor of Physiological Psychology, University of Pennsylvania.
11. *Robert H. Turtle, LL.B., Attorney, VomBaur, Coburn, Simmons & Turtle, Washington, D.C.
12. Deceased.

THE BELMONT REPORT

Scientific research has produced substantial social benefits. It has also posed some troubling ethical questions. Public attention was drawn to these questions by reported abuses of human subjects in biomedical experiments, especially during the Second World War. During the Nuremberg War Crime Trials, the *Nuremberg Code* was drafted as a set of standards for judging physicians and scientists who had conducted biomedical experiments on concentration camp prisoners. This Code became the prototype of many later codes intended to assure that research involving human subjects would be carried out in an ethical manner.

The codes consist of rules, some general, others specific, that guide the investigators or the reviewers of research in their work. Such rules often are inadequate to cover complex situations; at times they come into conflict, and they are frequently difficult to interpret or apply. Broader ethical principles will provide a basis on which specific rules may be formulated, criticized and interpreted.

Three principles, or general prescriptive judgments, that are relevant to research involving human subjects are identified in this statement. Other principles may also be relevant. These three are comprehensive, however, and are stated at a level of generalization that should assist scientists, subjects, reviewers and interested citizens to understand the ethical issues inherent in research involving human subjects. These principles cannot always be applied, so as to resolve beyond dispute particular ethical problems. The objective is to provide an analytical framework that will guide the resolution of ethical problems arising from research involving human subjects.

This statement consists of a distinction between research and practice, a discussion of the three basic ethical principles, and remarks about the application of these principles.

A. Boundaries between Practice and Research

It is important to distinguish between biomedical and behavioral research, on the one hand, and the practice of accepted therapy on the other, in order to know what activities ought to undergo review for the protection of human subjects of research. The distinction between research and practice is blurred, partly because both often occur together (as in research designed to evaluate a therapy), and partly because notable departures from standard practice are often called "experimental", when the terms "experimental" and "research" are not carefully defined.

For the most part, the term "practice" refers to interventions that are designed solely to enhance the well being of an individual patient or client and that have a reasonable expectation of success. The purpose of medical or behavioral practice is to provide diagnosis, preventive treatment or therapy to particular individuals. By contrast, the term "research" designates an activity designed to test a

hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (expressed, for example, in theories, principles, and statements of relationships). Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective.

When a clinician departs in a significant way from standard or accepted practice, the innovation does not, in and of itself, constitute research. The fact that a procedure is "experimental" in the sense of new, untested or different does not automatically place it in the category of research. Radically new procedures of this description should, however, be made the object of formal research at an early stage, in order to determine whether they are safe and effective. Thus, it is the responsibility of medical practice committees, for example, to insist that a major innovation be incorporated into a formal research project.

Research and practice may be carried on together, when research is designed to evaluate the safety and efficacy of a therapy. This need not cause any confusion regarding whether or not the activity requires review; the general rule is that if there is any element of research in an activity, that activity should undergo review for the protection of human subjects.

B. Basic Ethical Principles

The expression "basic ethical principles" refers to those general judgments that serve as a basic justification for the many particular ethical prescriptions and evaluations of human actions. Three basic principles, among those generally accepted in our cultural tradition, are particularly relevant to the ethics of research involving human subjects: the principles of respect for persons, beneficence and justice.

4. Respect for Persons

Respect for persons incorporates at least two ethical convictions: first, that individuals should be treated as autonomous agents, and second, that persons with diminished autonomy are entitled to protection. The principle of respect for persons thus divides into two separate moral requirements: the requirement to acknowledge autonomy, and the requirement to protect those with diminished autonomy.

An autonomous person is an individual capable of deliberation about personal goals, and of acting under the direction of such deliberation. To respect autonomy is to give weight to autonomous persons' considered opinions and choices, while refraining from obstructing their actions, unless they are clearly detrimental to others. To show lack of respect for an autonomous agent is to repudiate that person's considered judgments, to deny an individual the freedom to act on those considered judgments, or to withhold information necessary to make a considered judgment, when there are no compelling reasons to do so.

However, not every human being is capable of self-determination. The capacity for self-determination matures during an individual's life, and some individuals lose this capacity wholly or in part, because of illness, mental disability, or circumstances that severely restrict liberty. Respect for the immature and the incapacitated may require protecting them as they mature or while they are incapacitated.

Some persons are in need of extensive protection, even to the point of excluding them from activities, which may harm them; other persons require little protection beyond making sure they undertake activities freely and with awareness of possible adverse consequences. The extent of protection afforded should depend upon the risk of harm, and the likelihood of benefit. The judgment that any individual lacks autonomy should be periodically reevaluated, and will vary in different situations.

In most cases of research involving human subjects, respect for persons demands that subjects enter into the research voluntarily and with adequate information. In some situations, however, application of the principle is not obvious. The involvement of prisoners as subjects of research provides an instructive example. On the one hand, it would seem that the principle of respect for persons requires that prisoners not be deprived of the opportunity to volunteer for research. On the other hand, under prison conditions they may be subtly coerced or unduly influenced to engage in research activities, for which they would not otherwise volunteer. Respect for persons would then dictate that prisoners be protected. Whether to allow prisoners to "volunteer" or to "protect" them presents a dilemma. Respecting persons, in most hard cases, is often a matter of balancing competing claims urged by the principle of respect itself.

5. **Beneficence**

Persons are treated in an ethical manner, not only by respecting their decisions and protecting them from harm, but also by making efforts to secure their well being. Such treatment falls under the principle of beneficence. The term "beneficence" is often understood to cover acts of kindness or charity that go beyond strict obligation. In this document, beneficence is understood in a stronger sense, as an obligation. Two general rules have been formulated as complementary expressions of beneficent actions in this sense: (1) do not harm; and (2) maximize possible benefits, and minimize possible harms.

The Hippocratic maxim "do no harm" has long been a fundamental principle of medical ethics. Claude Bernard extended it to the realm of research, saying that one should not injure one person, regardless of the benefits that might come to others. However, even avoiding harm requires learning what is harmful; and, in the process of obtaining this information, persons may be exposed to risk of harm. Further, the Hippocratic Oath requires physicians to benefit their patients "according

to their best judgment". Learning what will in fact benefit may require exposing persons to risk. The problem posed by these imperatives is to decide when it is justifiable to seek certain benefits despite the risks involved, and when the benefits should be foregone because of the risks.

The obligations of beneficence affect both individual investigators and society at large, because they extend both to particular research projects and to the entire enterprise of research. In the case of particular projects, investigators and members of their institutions are obliged to give forethought to the maximization of benefits and the reduction of risk that might occur from the research investigation. In the case of scientific research in general, members of the larger society are obliged to recognize the longer term benefits and risks that may result from the improvement of knowledge, and from the development of novel medical, psychotherapeutic, and social procedures.

The principle of beneficence often occupies a well-defined, justifying role in many areas of research involving human subjects. An example is found in research involving children. Effective ways of treating childhood diseases and fostering healthy development are benefits that serve to justify research involving children --even when individual research subjects are not direct beneficiaries. Research also makes it possible to avoid the harm that may result from the application of previously accepted routine practices that, on closer investigation, turn out to be dangerous. But the role of the principle of beneficence is not always so unambiguous. A difficult ethical problem remains, for example, about research that presents more than minimal risk, without immediate prospect of direct benefit to the children involved. Some have argued that such research is inadmissible, while others have pointed out, that this limit would rule out much research promising great benefit to children in the future. Here again, as with all hard cases, the different claims covered by the principle of beneficence may come into conflict and force difficult choices.

6. **Justice**

Who ought to receive the benefits of research and bear its burdens? This is a question of justice, in the sense of "fairness in distribution" or "what is deserved". An injustice occurs, when some benefit to which a person is entitled is denied without good reason, or when some burden is imposed unduly. Another way of conceiving the principle of justice is that, equals ought to be treated equally. However, this statement requires explication. Who is equal and who is unequal? What considerations justify departure from equal distribution? Almost all commentators allow that distinctions based on experience, age, deprivation, competence, merit and position do sometimes constitute criteria justifying differential treatment for certain purposes. It is necessary; then, to explain in what respects people should be treated equally. There are several widely accepted formulations of just ways to distribute burdens and benefits. Each formulation mentions some

relevant property, on the basis of which burdens and benefits should be distributed. These formulations are (1) to each person an equal share, (2) to each person according to individual need, (3) to each person according to individual effort, (4) to each person according to societal contribution, and (5) to each person according to merit.

Questions of justice have long been associated with social practices, such as punishment, taxation and political representation. Until recently, these questions have not generally been associated with scientific research. However, they are foreshadowed, even in the earliest reflections on the ethics of research involving human subjects. For example, during the 19th and early 20th centuries, the burdens of serving as research subjects fell largely upon poor ward patients, while the benefits of improved medical care flowed primarily to private patients. Subsequently, the exploitation of unwilling prisoners as research subjects in Nazi concentration camps was condemned as a particularlyagrant injustice. In this country, in the 1940's, the Tuskegee syphilis study used disadvantaged, rural black men to study the untreated course of a disease that is by no means confined to that population. These subjects were deprived of demonstrably effective treatment in order not to interrupt the project, long after such treatment became generally available.

Against this historical background, it can be seen how conceptions of justice are relevant to research involving human subjects. For example, the selection of research subjects needs to be scrutinized in order to determine whether some classes (*e.g.*, welfare patients, particular racial and ethnic minorities, or persons confined to institutions) are being systematically selected, simply because of their easy availability, their compromised position, or their manipulability, rather than for reasons directly related to the problem being studied. Finally, whenever research supported by public funds leads to the development of therapeutic devices and procedures, justice demands both that these not provide advantages only to those who can afford them, and that such research should not unduly involve persons from groups unlikely to be among the beneficiaries of subsequent applications of the research.

C. Applications

Applications of the general principles to the conduct of research leads to consideration of the following requirements: informed consent, risk / benefit assessment, and the selection of subjects of research.

7. Informed Consent

Respect for persons requires that subjects, to the degree that they are capable, be given the opportunity to choose what shall or shall not happen to them. This opportunity is provided, when adequate standards for informed consent are satisfied.

While the importance of informed consent is unquestioned, controversy prevails over the nature and possibility of an informed consent. Nonetheless, there is widespread agreement that the consent process can be analyzed as containing three elements: information, comprehension and voluntariness.

- **Information**

Most codes of research establish specific items for disclosure, intended to assure that subjects are given sufficient information. These items generally include: the research procedure, their purposes, risks and anticipated benefits, alternative procedures (where therapy is involved), and a statement offering the subject the opportunity to ask questions and to withdraw at any time from the research. Additional items have been proposed, including how subjects are selected, the person responsible for the research, *etc.*

However, a simple listing of items does not answer the question of what the standard should be for judging how much and what sort of information should be provided. One standard frequently invoked in medical practice, namely the information commonly provided by practitioners in the field or in the locale, is inadequate, since research takes place precisely when a common understanding does not exist. Another standard, currently popular in malpractice law, requires the practitioner to reveal the information that reasonable persons would wish to know in order to make a decision regarding their care. This, too, seems insufficient, since the research subject, being in essence a volunteer, may wish to know considerably more about risks gratuitously undertaken than do patients who deliver themselves into the hand of a clinician for needed care. It may be, that a standard of "the reasonable volunteer" should be proposed: the extent and nature of information should be such that persons, knowing that the procedure is neither necessary for their care nor perhaps fully understood, can decide whether they wish to participate in the furthering of knowledge. Even when some direct benefit to them is anticipated, the subjects should understand clearly the range of risk, and the voluntary nature of participation.

A special problem of consent arises, where informing subjects of some pertinent aspect of the research is likely to impair the validity of the research. In many cases, it is sufficient to indicate to subjects that they are being invited to participate in research, of which some features will not be revealed until the research is concluded. In all cases of research involving incomplete disclosure, such research is justified, only if it is clear that (1) incomplete disclosure is truly necessary to accomplish the goals

of the research, (2) there are no undisclosed risks to subjects that are more than minimal, and (3) there is an adequate plan for debriefing subjects, when appropriate, and for dissemination of research results to them. Information about risks should never be withheld for the purpose of eliciting the cooperation of subjects, and truthful answers should always be given to direct questions about the research. Care should be taken to distinguish cases, in which disclosure would destroy or invalidate the research, from cases in which disclosure would simply inconvenience the investigator.

- **Comprehension**

The manner and context, in which information is conveyed is as important as the information itself. For example, presenting information in a disorganized and rapid fashion, allowing too little time for consideration, or curtailing opportunities for questioning, all may adversely affect a subject's ability to make an informed choice.

Because the subject's ability to understand is a function of intelligence, rationality, maturity and language, it is necessary to adapt the presentation of the information to the subject's capacities. Investigators are responsible for ascertaining that the subject has comprehended the information. While there is always an obligation to ascertain that the information about risk to subjects is complete and adequately comprehended, when the risks are more serious, that obligation increases. On occasion, it may be suitable to give some oral or written tests of comprehension.

Special provision may need to be made, when comprehension is severely limited --for example, by conditions of immaturity or mental disability. Each class of subjects that one might consider as incompetent (*e.g.*, infants and young children, mentally disabled patients, the terminally ill, and the comatose) should be considered on its own terms. Even for these persons, however, respect requires giving them the opportunity to choose, to the extent they are able, whether or not to participate in research. The objections of these subjects to involvement should be honored, unless the research entails providing them a therapy unavailable elsewhere. Respect for persons also requires seeking the permission of other parties in order to protect the subjects from harm. Such persons are thus respected, both by acknowledging their own wishes, and by the use of third parties to protect them from harm.

The third parties chosen should be those, who are most likely to understand the incompetent subject's situation, and to act in that

person's best interest. The person authorized to act on behalf of the subject should be given an opportunity to observe the research, as it proceeds, in order to be able to withdraw the subject from the research, if such action appears in the subject's best interest.

- **Voluntariness**

An agreement to participate in research constitutes a valid consent, only if voluntarily given. This element of informed consent requires conditions free of coercion and undue influence. Coercion occurs when an overt threat of harm is intentionally presented by one person to another, in order to obtain compliance. Undue influence, by contrast, occurs through an offer of an excessive, unwarranted, inappropriate or improper reward or other overture, in order to obtain compliance. Also, inducements that would ordinarily be acceptable may become undue influences, if the subject is especially vulnerable.

Unjustifiable pressures usually occur, when persons in positions of authority or commanding influence --especially where possible sanctions are involved-- urge a course of action for a subject. A continuum of such influencing factors exists, however, and it is impossible to state precisely, where justifiable persuasion ends and undue influence begins. But undue influence would include actions, such as manipulating a person's choice through the controlling influence of a close relative, and threatening to withdraw health services to which an individual would otherwise be entitled.

8. **Assessment of Risks and Benefits**

The assessment of risks and benefits requires a careful array of relevant data, including, in some cases, alternative ways of obtaining the benefits sought in the research. Thus, the assessment presents both an opportunity and a responsibility to gather systematic and comprehensive information about proposed research. For the investigator, it is a means to examine whether the proposed research is properly designed. For a review committee, it is a method for determining whether the risks that will be presented to subjects are justified. For prospective subjects, the assessment will assist the determination whether or not to participate.

- **The Nature and Scope of Risks and Benefits**

The requirement that research be justified on the basis of a favorable risk / benefit assessment, bears a close relation to the principle of beneficence, just as the moral requirement that informed consent be obtained is derived primarily from the principle of respect for persons.

The term "risk" refers to a possibility that harm may occur. However, when expressions such as "small risk" or "high risk" are used, they usually refer (often ambiguously) both to the chance (probability) of experiencing a harm, and the severity (magnitude) of the envisioned harm.

The term "benefit" is used in the research context to refer to something of positive value related to health or welfare. Unlike "risk", "benefit" is not a term that expresses probabilities. Risk is properly contrasted to probability of benefits, and benefits are properly contrasted with harms rather than risks of harm. Accordingly, so-called risk / benefit assessments are concerned with the probabilities and magnitudes of possible harms, and anticipated benefits. Many kinds of possible harms and benefits need to be taken into account. There are, for example, risks of psychological harm, physical harm, legal harm, social harm and economic harm, and the corresponding benefits. While the most likely types of harms to research subjects are those of psychological or physical pain or injury, other possible kinds should not be overlooked.

Risks and benefits of research may affect the individual subjects, the families of the individual subjects, and society at large (or special groups of subjects in society). Previous codes and Federal regulations have required that risks to subjects be outweighed by the sum of both the anticipated benefit to the subject, if any, and the anticipated benefit to society in the form of knowledge to be gained from the research. In balancing these different elements, the risks and benefits affecting the immediate research subject will normally carry special weight. On the other hand, interests, other than those of the subject, may on some occasions be sufficient by themselves to justify the risks involved in the research, so long as the subjects' rights have been protected. Beneficence thus requires that we protect against risk of harm to subjects, and also that we be concerned about the loss of the substantial benefits that might be gained from research.

- **The Systematic Assessment of Risks and Benefits**

It is commonly said that benefits and risks must be "balanced", and shown to be "in a favorable ratio". The metaphorical character of these terms draws attention to the difficulty of making precise judgments. Only on rare occasions will quantitative techniques be available for the scrutiny of research protocols. However, the idea of systematic, nonarbitrary analysis of risks and benefits should be emulated insofar as possible. This ideal requires those making decisions about the justifiability of research to be thorough in the accumulation and assessment of information about all aspects of the research, and to consider

alternatives systematically. This procedure renders the assessment of research more rigorous and precise, while making communication between review board members and investigators less subject to misinterpretation, misinformation and conflicting judgments. Thus, there should first be a determination of the validity of the presuppositions of the research; then the nature, probability and magnitude of risk should be distinguished, with as much clarity as possible. The method of ascertaining risks should be explicit; especially where there is no alternative to the use of such vague categories as small or slight risk. It should also be determined whether an investigator's estimates of the probability of harm or benefits are reasonable, as judged by known facts or other available studies.

Finally, assessment of the justifiability of research should reflect at least the following considerations: (i) Brutal or inhumane treatment of human subjects is never morally justified. (ii) Risks should be reduced to those necessary to achieve the research objective. It should be determined whether it is in fact necessary to use human subjects at all. Risk can perhaps never be entirely eliminated, but it can often be reduced by careful attention to alternative procedures. (iii) When research involves significant risk of serious impairment, review committees should be extraordinarily insistent on the justification of the risk (looking usually to the likelihood of benefit to the subject --or, in some rare cases, to the manifest voluntariness of the participation). (iv) When vulnerable populations are involved in research, the appropriateness of involving them should itself be demonstrated. A number of variables go into such judgments, including the nature and degree of risk, the condition of the particular population involved, and the nature and level of the anticipated benefits. (v) Relevant risks and benefits must be thoroughly arrayed in documents and procedures used in the informed consent process.

9. Selection of Subjects

Just as the principle of respect for persons finds expression in the requirements for consent, and the principle of beneficence in risk / benefit assessment, the principle of justice gives rise to moral requirements that there be fair procedures and outcomes in the selection of research subjects.

Justice is relevant to the selection of subjects of research at two levels: the social and the individual. Individual justice in the selection of subjects would require that researchers exhibit fairness: thus, they should not offer potentially beneficial research only to some patients, who are in their favor, or select only "undesirable" persons for risky research. Social justice requires that distinction be drawn between classes of subjects that

ought, and ought not, to participate in any particular kind of research, based on the ability of members of that class to bear burdens, and on the appropriateness of placing further burdens on already burdened persons. Thus, it can be considered a matter of social justice, that there is an order of preference in the selection of classes of subjects (*e.g.*, adults before children), and that some classes of potential subjects (*e.g.*, the institutionalized mentally infirm or prisoners) may be involved as research subjects, if at all, only on certain conditions.

Injustice may appear in the selection of subjects, even if individual subjects are selected fairly by investigators, and treated fairly in the course of research. Thus, injustice arises from social, racial, sexual and cultural biases institutionalized in society. Thus, even if individual researchers are treating their research subjects fairly, and even if institutional review boards are taking care to assure that subjects are selected fairly within a particular institution, unjust social patterns may nevertheless appear in the overall distribution of the burdens and benefits of research. Although individual institutions or investigators may not be able to resolve a problem that is pervasive in their social setting, they can consider distributive justice in selecting research subjects.

Some populations, especially institutionalized ones, are already burdened in many ways by their infirmities and environments. When research is proposed that involves risks and does not include a therapeutic component, other less burdened classes of persons should be called upon first to accept these risks of research, except where the research is directly related to the specific conditions of the class involved. Also, even though public funds for research may often flow in the same directions as public funds for health care, it seems unfair that populations dependent on public health care constitute a pool of preferred research subjects, if more advantaged populations are likely to be the recipients of the benefits.

One special instance of injustice results from the involvement of vulnerable subjects. Certain groups, such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized, may continually be sought as research subjects, owing to their ready availability in settings, where research is conducted. Given their dependent status and their frequently compromised capacity for free consent, they should be protected against the danger of being involved in research solely for administrative convenience, or because they are easy to manipulate as a result of their illness or socioeconomic condition.

Annexe 4 :

Questionnaire adressé aux médecins transplantateurs pour l'enquête de pratiques concernant l'information du patient en attente de greffe

Dans votre centre, à quelle proportion évaluez-vous le nombre de greffes réalisées à partir de donneurs **que vous considérez comme limites**?

- < 10%
- de 10 à 20%
- de 20 à 50%
- plus de la moitié

Commentaires éventuels

Lors des consultations pré-transplantation, expliquez-vous spontanément au patient le principe général d'attribution des greffons en France?

- oui, systématiquement
- oui, parfois
- non jamais

Commentaires éventuels

Lors des consultations pré-transplantation, informez-vous spontanément le patient de la possibilité de se voir proposer un organe limite ?

- oui, systématiquement
- oui, parfois
- non jamais

Commentaires éventuels :

Conservez-vous une trace écrite de l'information délivrée au patient ?

- oui, systématiquement
- oui, parfois
- non jamais

Commentaires éventuels

Le jour de l'appel de greffe, en cas de donneur limite, en informez-vous le néphrologue référent?

-oui, systématiquement

-oui, parfois

-non jamais

Commentaires éventuels

Le jour de l'appel de greffe, en cas de donneur limite, en informez-vous le receveur?

-oui, systématiquement

-oui, parfois

-non jamais

Commentaires éventuels

Dans votre centre, le patient participe-t-il à la décision en cas de proposition d'un greffon limite

oui, systématiquement

-oui, parfois

-non jamais

Commentaires éventuels

Après la greffe, le receveur peut-il avoir accès aux caractéristiques du donneur

-oui

-non, ces informations sont confidentielles

Commentaires éventuels

Commentaires libres :

.....
.....

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !

Annexe 5 :
Enquête attentes et attitudes des transplantateurs francophones
vis-à-vis des biopsies de greffon

1. Dans quel(s) cadre(s) réalisez-vous actuellement des biopsies de greffon ?

- Biopsie pré-implantatoire systématique : oui non
- Biopsie pré-implantatoire diagnostique : oui non
- Biopsie post-transplantation diagnostique en cas de point d'appel (insuffisance rénale ou protéinurie par exemple) : oui non
- Biopsie de dépistage (systématique) : oui non
- Autre :

2. Questions concernant la biopsie pré-implantatoire (ou biopsie « de déclampage »)

a. Dans votre service, la biopsie de greffon pré-implantatoire :

- Est systématique
- Est systématique, sauf si le donneur est un donneur vivant
- Est occasionnelle, motivée par des caractéristiques particulières du donneur ou du greffon (reins marginaux par exemple)
- N'est jamais effectuée

b. Si vous réalisez une biopsie pré implantatoire :

- en attendez-vous les résultats pour décider de l'acceptabilité du greffon ?
 - o Toujours
 - o Jamais
 - o Seulement si le greffon est considéré comme marginal.
- quand est-elle effectuée ? Avant déclampage Après déclampage
- quelle technique utilisez-vous ? Chirurgicale Au pistolet

- Traitement par anti-aggrégants plaquettaires
- Donneurs vivants
- Autres
- Aucune contre-indication

d. Dans quelles conditions pratiques réalisez-vous en routine les biopsies de dépistages :

- Par voie percutanée au lit du malade sans repérage échographique
- Par voie percutanée au lit du malade après repérage échographique
- Par voie percutanée sous contrôle échographique direct au lit du malade
- En radiologie sous contrôle échographique
- En hôpital de jour
- En hospitalisation traditionnelle

e. Qui réalise en routine les biopsies de dépistage dans votre service ?

- Un ou deux opérateurs seniors désignés
- Un des seniors du service, sans préférence
- Éventuellement un interne sous la responsabilité d'un senior présent à ses côtés
- Éventuellement un interne seul
- Un radiologue interventionnel

f. En cas d'impossibilité d'accéder au greffon par voie percutanée, maintenez-vous l'indication de la biopsie de dépistage, en la réalisant par voie chirurgicale ?

g. Quelle proportion de malades ne bénéficie pas de ces biopsies de dépistage dans votre service ?

h. Quel bénéfice attendez-vous des biopsies de dépistage :

- Dépistage d'un rejet aigu infraclinique
- Dépistage de lésions de toxicité médicamenteuse
- Dépistages d'autres lésions
- Intérêt pronostique

- Recherche
- Autre
- Aucun

i. A votre avis, Combien de fois le traitement immunosuppresseur est-il modifié sur le seul argument du résultat de la biopsie de dépistage ?

j. Avez-vous récemment modifié votre politique de biopsie de dépistage et si oui, pourquoi ?

k. Avez-vous un formulaire d'information spécifique à remettre au patient concernant ces biopsies ?

l. Faites-vous signer un consentement spécifique ?

Merci d'avoir rempli ce questionnaire !

Résumé

La transplantation rénale est perçue comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. L'analyse critique de la réalité des pratiques professionnelles, montre pourtant que son exercice clinique reste indissociable de la recherche.

Sans remettre en cause les fondements éthiques de la distinction normative entre ces deux pratiques, la réalité semble la mettre en échec, en dépit d'un encadrement juridique et réglementaire de plus en plus rigide. De nombreux facteurs s'opposent à la transparence, pourtant indispensable, de l'activité de recherche. Ils relèvent souvent d'enjeux financiers et d'écueils administratifs qui suscitent des tentatives de recherche clandestine.

Dans le contexte particulier des innovations thérapeutiques, une réglementation plus souple, redonnant au médecin chercheur les moyens de conduire des recherches dont la finalité première est la personne soignée est souhaitable. L'intervention constructive d'un comité indépendant de protection des personnes prendrait alors tout son sens.

Mots clés : Transplantation rénale - Pratique clinique - Pratique de recherche - Encadrement de la recherche - Ethique de la recherche - Protection des personnes - Innovation thérapeutique.