

## Maladies rénales : la recherche avance... mais restons prudents

Lors de notre dernière enquête lectorat, vous avez été nombreux à nous demander plus d'articles sur les avancées dans les traitements de l'insuffisance rénale. Dont acte. Le présent dossier a pour ambition de présenter un panel (sans doute non exhaustif) des progrès réalisés ces dernières années en néphrologie... et de ceux à venir. Afin de démêler les vraies des fausses bonnes nouvelles, de comprendre pourquoi certaines pistes stagnaient, quelles étaient les plus prometteuses, nous avons consulté différents spécialistes de l'hôpital Tenon (Paris), dont le Pr Ronco, l'un des chefs de file de la recherche néphrologique internationale. Si son optimisme peut paraître globalement mesuré, il ne cache pas non plus toutes les raisons qu'il y a d'espérer.



*Pierre Ronco est néphrologue, chef du service "Néphrologie et dialyses" à l'Hôpital Tenon (Paris).*

*Il dirige une unité de recherche de l'Inserm 1155 baptisée "Des maladies rénales rares aux maladies fréquentes, remodelage et réparation".*

*Ses travaux portent notamment sur l'étude des maladies glomérulaires humaines, premières causes d'insuffisance rénale dans le monde.*

/ Photo Romain Bonfillon

## Prévention des maladies rénales

### De nouveaux biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est associée à une mortalité élevée et à un risque accru d'insuffisance rénale chronique. Le diagnostic se base sur l'élévation de la créatinine sérique survenant souvent plusieurs jours après l'atteinte initiale. Plusieurs biomarqueurs sanguins ou urinaires plus précoces sont en cours de validation. La cystatine C, le NGAL, KIM-1, IL-18 et L-FABP sont les plus étudiés et les plus prometteurs. Ils semblent plus sensibles et spécifiques de l'atteinte rénale que la créatinine et permettent de prédire la mortalité ou la nécessité de dialyse. Dans un futur proche, ces biomarqueurs pourraient modifier la prise en charge et l'évolution de l'insuffisance rénale aiguë en permettant d'instaurer des traitements plus précocement. Le défi résidera dans leur juste combinaison et dans l'interprétation adéquate des résultats.

**Pr Pierre Ronco :** Dans le domaine des biomarqueurs, il y a beaucoup de recherche mais malheureusement peu de résultats. Le dosage de la cystatine C est cher et pour l'instant sa supériorité à la créatinine reste à démontrer. Les autres biomarqueurs ont l'avantage d'être mesurés dans les urines ; ils sont surtout intéressants pour faire la part entre défaillance fonctionnelle du rein et nécrose tubulaire chez des patients ayant des reins antérieurement normaux, ce qui est de moins en moins

le cas aujourd'hui.

On est toujours à la recherche d'un biomarqueur robuste qui permettrait de prédire la progression ou l'absence de progression d'une maladie rénale. Ce marqueur de progression est notre Graal.

### Quels autres progrès majeurs pourraient être faits en matière de prévention ?

La prévention des maladies rénales repose d'abord sur le dépistage et le traitement des facteurs de risque, domaines dans lesquels de gros efforts restent encore à faire... Si on traitait ces facteurs de risque, on améliorerait la santé de la population de manière considérable, sans dépenser tellement d'argent puisque le dépistage est fait simplement à partir d'une bandelette urinaire, d'un dosage de la créatinine et d'une mesure de la pression artérielle.

### Etes-vous favorable à un dépistage de masse de la population ?

Je pense qu'il est plus utile de dépister les populations à risque : ceux qui sont hypertendus, ceux qui ont un diabète, une maladie urologique (notamment



des calculs rénaux à répétition), ceux qui ont des antécédents familiaux, et aussi certaines ethnies comme les Africains dont on sait qu'ils ont des facteurs génétiques qui prédisposent au développement de l'insuffisance rénale.

Je pense que dans un avenir assez proche, nous allons assister à un développement des tests de détection des facteurs de risque génétiques. On sait que chez les Africains qui disposent des deux allèles de prédisposition – G1 et G2 - du gène APOL1, le risque

de développer une maladie rénale chronique est de 40 à 100 fois supérieur à celui de la population générale. Cet exemple montre que le dépistage des facteurs de risque génétiques peut avoir une influence sur la prise en charge des patients. Il est devenu aujourd'hui impensable d'utiliser un rein provenant d'un donneur vivant d'origine africaine sans avoir évalué ses allèles de risque. Voilà une application très pratique de la génétique et c'est l'une des découvertes majeures de ces dernières années !

## A la recherche d'une nouvelle source de greffons

### Xénogreffe : un jour, peut-être...



L'idée de greffer un organe animal sur l'homme (ce que l'on appelle xénogreffe ou greffe interespèces) date de 1905, lorsqu'un médecin lyonnais avait tenté d'implanter un rein de chèvre sur une femme.

L'opération s'était conclue par un rejet brutal, comme d'autres expériences, menées notamment avec des organes de singes. Désormais, c'est avec le cochon que l'espoir d'une transmission d'organes est le plus grand. La piste la plus sérieuse concerne la transplantation d'amas de cellules pancréatiques du porc (appelés

îlots de Langerhans) sur des patients diabétiques de type 1. Le pancréas du cochon sécrétant une insuline quasi identique à celle de l'homme. Deux professeurs de l'hôpital de Genève ont promis que ce type de transplantation serait possible avant 2017.

**Pr Pierre Ronco** : L'expérience rapportée ne concerne bien que la greffe de cellules pancréatiques. Les choses sont plus compliquées pour le rein et les xénogreffes rénales ne me semblent pas représenter un espoir d'avenir. Les échecs sont liés à des phénomènes thrombotiques (formation de caillots de sang dans les veines ou artères, ndlr) notamment en raison de l'incompatibilité avec le système endothélial du porc.

### Un rein fonctionnel bientôt imprimé en 3D ?

Parvenir à mettre au point un rein entièrement imprimé en 3D, c'est l'ambition affichée par l'Institut de Bio-Science moléculaire de l'Université du Queensland (Australie) qui a annoncé le 24 mai dernier s'être rapproché de la compagnie américaine Organovo. Cette start-up s'est spécialisée dans la fabrication de tissus et d'organes de synthèse et s'est fait connaître ces derniers mois pour ses travaux sur la bio-fabrication de cellules de foie.

Les premiers reins imprimés en 3D pourraient notamment permettre de tester dans des conditions proches de la réalité la toxicité de certains traitements médicaux sur les organes humains.

**Pr Pierre Ronco** : La bio-fabrication d'un foie et d'un rein sont deux entreprises bien différentes. Le foie est un organe simple puisqu'il est composé de 4 types cellulaires différents, le rein en revanche contient plus

de 20 types cellulaires différents ! On aura donc beaucoup de mal à "imprimer" un rein dans son entier. En outre, les fonctions endocrines comme la sécrétion d'EPO sont probablement les plus ardues à reproduire.

En revanche, on n'a pas besoin d'un rein entier pour tester la toxicité de certains médicaments, on peut ne travailler par exemple que sur les cellules tubulaires. C'est à ce type de débouché qu'ont pensé les chercheurs qui se sont rapprochés de la compagnie Organovo. Mais je ne crois pas du tout au rêve qui consisterait – un peu comme pour la fécondation in vitro – à fabriquer un rein en éprouvette et à le greffer.



### Le "bio-rein"

Des chercheurs américains ont annoncé en avril dernier avoir recréé un rein et l'avoir transplanté sur des rats. L'expérience, décrite dans la revue Nature Medicine, consiste à enlever les cellules vivantes d'un rein de rat, au moyen d'une solution détergente. Ne reste qu'une enveloppe de collagène, alors repeuplée par



des cellules humaines, qui recouvrent les parois des vaisseaux sanguins d'un rein, et par des cellules rénales, prélevées sur des rats nouveaux-nés. L'équipe a ensuite transplanté l'organe ainsi recréé sur des rats vivants dont un rein avait été enlevé. Le nouveau rein a commencé à filtrer le sang et à produire de l'urine à travers l'uretère, aussitôt l'apport en sang rétabli.

**Pr Pierre Ronco** : Cette approche pose plusieurs problèmes : les cellules de rat sont reconnues comme

étrangères et vis-à-vis de ces cellules l'organisme doit être "toléré", et surtout les capacités d'épuration et de filtration sont très éloignées pour l'instant des objectifs cliniques.

**Peut-on supposer qu'en incorporant des cellules souches du receveur sur le futur organe à greffer, on puisse induire une tolérance de l'organisme ?**

Dans ce système dit "homologue", on résout le

problème du rejet, mais le problème du rendement du système demeure. Il faudrait vraiment avoir un rein parfait pour assurer la fonction d'un rein normal. Un rein filtre 20% du débit sanguin de l'organisme, c'est considérable. Sans parler des fonctions endocrines du rein, de la sécrétion d'érythropoïétine et du travail du tubule qui effectue les réglages les plus fins pour le sel, l'eau et bien d'autres molécules et ions.

## Recherche fondamentale

### Les reins capables de se régénérer

Une étude menée par des chercheurs de l'Université de Tel-Aviv et de l'Université Stanford montre que, contrairement à l'opinion admise, nos reins sont capables de se régénérer d'eux-mêmes. Cette découverte ouvrirait la voie à de nouveaux traitements et serait même susceptible, dans l'avenir, d'éviter les transplantations rénales. « Cette étude renverse l'idée selon laquelle nos reins sont des organes statiques » affirme le Pr Benjamin Dekel, spécialisé dans la recherche sur les cellules souches, la génétique et la néphrologie. « En fait, ils se régénèrent continuellement en produisant de nouvelles cellules pour remplacer celles que nous éliminons dans l'urine ». Les chercheurs ont réussi à identifier une molécule particulière responsable de la croissance cellulaire rénale appelé le "WNT". Une fois activée dans les cellules souches spécifiques de chaque segment de

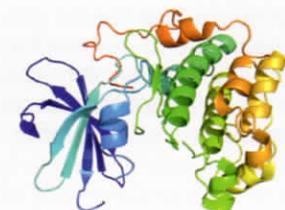
rein, le WNT produit une forte croissance cellulaire et génère de longues "ramifications" de cellules. Le Pr Dekel ajoute : « Si ce processus de régénération pouvait être accéléré, il pourrait éviter les greffes de rein dans la plupart des cas d'insuffisance rénale ».

**Pr Pierre Ronco :** Ces résultats sont très intéressants mais limités en portée, du moins pour l'instant. On sait depuis longtemps que des compartiments du rein peuvent se régénérer comme le tubule rénal après une nécrose tubulaire. La régénération glomérulaire est beaucoup plus problématique. La voie de signalisation WNT est probablement intéressante pour "booster" la régénération mais on est encore loin de la régénération organisée d'un rein entier comportant plus de 20 types cellulaires.

### Le rein malade s'adapte grâce à une enzyme

Lorsque la fonction du rein se détériore, des mécanismes naturels de protection entrent en action pour préserver la fonction rénale résiduelle. C'est ce que souligne une étude menée par l'équipe dirigée par le Dr Fabiola Terzi au Centre de recherche croissance et signalisation (Inserm U845, université Paris-Descartes) et le service de néphrologie-transplantation adulte de l'hôpital Necker-Enfants malades. L'équipe a révélé le rôle central d'une enzyme, appelée AKT2, dans ce phénomène d'adaptation. « Nous avons découvert que l'activation d'AKT2

retarde l'évolution vers une insuffisance rénale terminale », explique la chercheuse. Les scientifiques ont aussi montré, pour des patients transplantés du rein mais chez qui le rein greffé fonctionne mal, qu'un immunosuppresseur couramment utilisé pour



Représentation de la structure de l'enzyme AKT2

éviter le rejet de greffe devient délétère car il empêche l'activation d'AKT2. Et le Dr Terzi de préciser : « Dans l'immédiat nous pouvons proposer un véritable test pronostique aux malades greffés : si AKT2 est bloquée, il convient de changer d'immunosuppresseur. En parallèle, nous cherchons à mettre au point une thérapie qui puisse enrayer l'évolution vers le stade terminal de la maladie rénale. »

### Peut-on imaginer dans un horizon prochain une thérapie génique issue de cette découverte ?

**Pr Pierre Ronco :** Je ne crois pas. Une approche thérapeutique passera plutôt par des interventions pharmacologiques.

En réalité la voie mTOR/AKT doit être très étroitement régulée. Elle semble effectivement protectrice pour le podocyte (NDLR : cellule du glomérule qui assure la filtration du plasma sanguin) comme l'a montré l'équipe du Dr Fabiola Terzi mais son emballement peut être néfaste... Les interventions thérapeutiques sont donc compliquées. Le blocage de la voie par les dérivés de la rapamycine (sirolimus, everolimus) utilisés en transplantation peut expliquer la protéinurie chez certains malades. En revanche, un excès d'activation de cette voie peut être néfaste dans certaines maladies glomérulaires.

### Tout est donc question d'équilibre et de dosage...

En effet, les thérapies ciblées sont l'avenir de l'immunosuppression et de beaucoup d'autres thérapeutiques. Actuellement, nous utilisons des "bombes nucléaires", on est non spécifique. Si on utilise un booster de la voie AKT chez des patients qui ont une voie AKT complètement inhibée, il faut faire attention à ce qu'on va faire dans les autres cellules. Donc l'avenir, ce sont bien les thérapeutiques ciblées, notamment par l'utilisation des nanotechnologies. A ce propos, l'un des projets phares sur lesquels mon équipe travaille consiste à apporter des inhibiteurs du complément dans des

petites billes d'or et de silice recouvertes d'anticorps dirigés contre les podocytes. On peut aussi imaginer des billes recouvertes d'autres anticorps pour les adresser à des tumeurs.

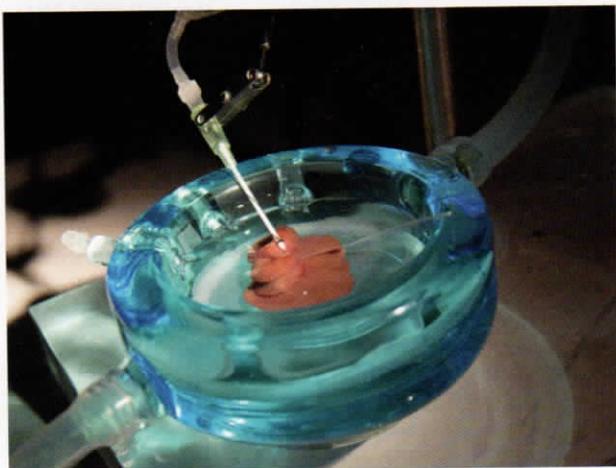
**En matière de recherche fondamentale, connaissez-vous d'autres pistes intéressantes menées en France, y compris par vous-même ?**

Un progrès considérable de la recherche translationnelle a été la découverte des antigènes impliqués dans

les glomérulopathies extramembraneuses (GEM) : l'endopeptidase neutre dans les formes du nouveau-né (équipe de Tenon) et le récepteur PLA2R dans les formes de l'adulte (équipe de Boston) dont l'implication a été confirmée par les études génétiques au sein d'un consortium européen que j'ai contribué à créer. La mesure des anticorps anti-PLA2R est devenue en moins de trois ans un test diagnostique absolument spécifique des GEM et un outil précieux pour suivre l'efficacité des traitements.

## Améliorer la qualité de la greffe

### Surfusion : plus de froid pour mieux conserver les greffons



Perfusion d'un foie de rat avec un composé antigél

Tripler la durée de préservation d'un foie de rat avant sa greffe est la performance réalisée par une équipe de la faculté de médecine de l'université Harvard, à Boston. Pour obtenir un tel résultat, publié dans le journal *Nature Medicine*, les chercheurs ont recouru à une technique de surfusion (*supercooling* en anglais) qui consiste à congeler l'organe sans le solidifier. Pour ce faire, le foie est imprégné de composés antigels non toxiques qui permettent de refroidir ses cellules à  $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$  sans qu'elles ne gèlent. Les foies de rat ont

pu être conservés jusqu'à 4 jours au lieu de 24 heures habituellement.

La méthode pourrait être adaptée à d'autres organes tels que les reins, le cœur et les poumons, moyennant "de légères modifications" annonce Bote Bruinsma, ingénieur médical à la faculté de médecine de l'université Harvard et co-auteur de l'article scientifique. Avant qu'elle ne soit applicable à l'Homme, davantage de recherche est nécessaire. « La différence la plus importante est la taille du foie », explique Bote Bruinsma. Les foies humains pèsent en moyenne 2 kg et peuvent donc être plus difficiles à soumettre à la surfusion que le foie d'un rat d'environ 9 g. En augmentant la durée de conservation, cette méthode permettrait d'échanger des organes sur de plus grandes distances.

### Le passage d'une surfusion d'un organe de 9 g à celui d'un rein est une difficulté majeure ?



**Pr. Olivier Cussenot, urologue à l'hôpital Tenon :**

Le problème ne vient pas tant du volume de l'organe que de la technique présentée qui utilise du PEG (polyéthylène glycol, toxique pour le rein). D'autres techniques sont en cours d'évaluation, utilisant notamment des liquides saturés en gaz Argon

### Un substitut sanguin pour mieux conserver les organes

La société bretonne de biotechnologies Hemarina produit actuellement les premiers lots cliniques de son substitut sanguin destiné à conserver les organes en attente de transplantation. Ce produit est développé à partir d'une macromolécule - fabriquée par un petit ver marin - capable de transporter 50 fois plus d'oxygène que l'hémoglobine. Les résultats obtenus avec des reins de porc - très proches de ceux de l'homme - publiés dans l'"*American Journal of Transplantation*" ont montré qu'on pouvait les conserver plus longtemps et avec une meilleure reprise de fonction du greffon. Cela va permettre de maximiser les chances de succès des greffons prélevés dans des conditions moins favorables, par exemple chez des personnes dont le cœur s'est arrêté ou chez des donneurs âgés décédés de maladies cardiovasculaires. « Nous espérons réaliser l'essai clinique au second semestre 2014 et obtenir le marquage CE en 2015 »,

explique Franck Zal, fondateur de la société Hemarina.

**Ce sang universel et hautement trans-porteur d'oxygène est-il à vos yeux une révolution dans la conservation des greffons ? Est-ce que cette innovation**



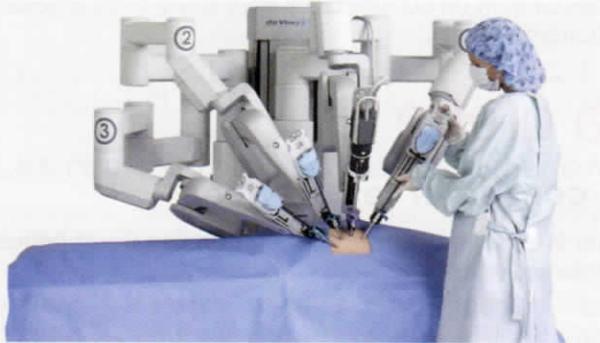
**entrerait "en concurrence" avec la surfusion et les machines de perfusion ou est-elle complémentaire ?**

**Pr. Olivier Cussenot, urologue à l'hôpital Tenon :**

Cette piste est complémentaire à la surfusion pour améliorer la qualité des greffons prélevés en situation ischémique (NDLR : l'ischémie désigne la diminution de l'apport sanguin artériel à un organe. Cette diminution entraîne une baisse de l'oxygénation des tissus et leur destruction).

## Les nouvelles techniques de transplantation

Les robots chirurgicaux permettent de reproduire les mouvements de la main et du poignet du médecin à l'intérieur du ventre du patient. Ils sont surtout utilisés pour des opérations de reconstruction ou d'extraction en cancérologie.



En transplantation, la principale problématique rencontrée est celle de conserver le greffon en ischémie froide jusqu'au déclampage. Autre obstacle : cet équipement est extrêmement cher (1,5 ou 2 millions d'euros à l'achat + 120 000 euros de maintenance par an + matériel consommable à chaque intervention). Aux Etats-Unis, il y en a plus d'un millier alors qu'on en compte quelques dizaines en France, et seulement trois à l'AP-HP. L'utilisation de robots chirurgicaux a notamment permis de prélever des reins par le nombril ou par voie vaginale. Ces techniques mini-invasives limitent les risques d'infection et de complications post-opératoires.

**Y a-t-il de réels progrès à attendre de l'utilisation de tels robots en transplantation rénale ? Au-delà de leur caractère spectaculaire, les prélèvements de rein par voie ombilicale ou vaginale sont-ils une piste prometteuse pour beaucoup de patients ? Pourquoi ces techniques ne sont pas plus utilisées ?**

**Pr. Olivier Cussenot :** Le prélèvement préparé par coelioscopie ou assistée par robot, réduit la durée d'hospitalisation et les douleurs, mais expose à un léger sur-risque de complications graves et de décès. L'extériorisation du rein par le vagin pour ne pas avoir de cicatrice est un artifice qui peut engendrer des douleurs sexuelles et alors que 4 cm de couture avec un surjet intradermique (coelioscopie) sont quasi invisibles sur l'abdomen. Le prélèvement par chirurgie ouverte reste plus sûr pour des cas compliqués.

En France, nous participons actuellement à une évaluation médico-économique qui compare les prélèvements de rein par coelioscopie, coelioscopie assistée par robot et chirurgie ouverte (lombotomie). Les résultats préliminaires ne montrent pas de différence importante entre ces différentes techniques. Les données ergonomiques du chirurgien, biologiques chez les donneurs et receveurs, médico-économiques, de qualité de vie, sont en cours d'exploitation. Durant la période de l'étude, l'évolution des techniques s'est spontanément faite vers une approche coelioscopique en remplacement de la chirurgie ouverte. L'utilisation du robot reste freinée par le nombre restreint d'hôpitaux publics ayant cet équipement et réalisant des transplantations, (3 pour une douzaine dans les centres privés à Paris).

## Le Graal de la tolérance

Neuf équipes internationales se sont aujourd'hui lancées dans des tests visant à faire accepter le greffon par l'organisme, sans traitement médicamenteux. Leurs travaux consistent à faire en sorte que la réponse tolérogène de l'organisme (celle qui est à l'oeuvre dans la grossesse, afin que le système immunitaire de la mère n'attaque pas l'embryon) contrebalance largement la réponse immunogène (qui déclenche le rejet). Cette technique dite "d'immunothérapie cellulaire" utilise des cellules immunitaires très spécifiques : les cellules dendritiques tolérogènes ou CD-Tol. En France, c'est une équipe nantaise (à l'ltun, Institut de transplantation urologie-néphrologie) qui depuis 10 ans travaille sur cette tolérance et qui procède actuellement à des tests avec huit autres équipes internationales.



*Une cellule dendritique reproduite par une artiste plasticienne*

**Ce Graal de la tolérance vous semble-t-il accessible dans un avenir proche ou lointain ? Si nous y parvenions, quelles seraient les implications pour les patients ?**

**Pr Pierre Ronco :** Cela dépendra des progrès de l'immunologie. Le premier objectif est de comprendre pourquoi certains patients deviennent spontanément tolérants. Cela permettra de mieux cibler les populations cellulaires impliquées et éventuellement de "booster" leur activité. L'objectif de la tolérance spécifique est fondamental si on veut éviter les complications des immunosuppresseurs au long cours, particulièrement les cancers. Le recul sur les techniques immunosuppressives est globalement faible et l'on verra ce qui se passe d'ici 10 ou 20 ans (et malheureusement les études faites sur l'animal ne permettent pas d'inférer ce qui va se passer chez l'homme). L'avenir, là encore, est dans l'immunosuppression spécifique et ciblée. Le travail accompli par l'équipe nantaise de l'ltun est fondamental. Une fois que l'on aura compris pourquoi certains patients n'ont plus besoin d'immunosuppresseur, on aura fait des progrès considérables dans la recherche de meilleures cibles thérapeutiques.

## Des traitements prometteurs

### Pour la polykystose :

Absorber beaucoup d'eau permettrait de ralentir de manière très significative l'évolution de la polykystose. Cela s'explique par le fait que l'hormone anti-diurétique serait en partie responsable de la croissance des kystes. Cela a été prouvé chez l'animal, des tests sont actuellement en cours chez l'homme. Des traitements médicamenteux sont également en cours d'évaluation dans la polykystose.

### Quels autres espoirs thérapeutiques peut-on citer concernant la polykystose ?

**Pr Pierre Ronco** : L'avenir est dans les traitements combinés. On n'imagine pas traiter un cancer avec un seul médicament sauf exception. Il faut donc envisager des traitements actifs sur plusieurs cibles à la fois ou successivement. En effet, un kyste rénal est le résultat de phénomènes de prolifération et d'apoptose, d'une inversion de transport, du remaniement du collagène,...

On a un traitement actuellement – le Tolvaptan – qui est efficace mais dont l'efficacité est relativement limitée : il diminue la croissance du volume des kystes, ce n'est pas le traitement révolutionnaire mais c'est un premier pas très important. Quand les

patients boivent beaucoup d'eau, on obtient aussi des résultats de qualité.

Deux papiers intéressants concernant la polykystose et parus récemment méritent d'être cités. Le premier, paru dans le New England of Medicine, fait état d'une étude qui montre que le contrôle de la pression artérielle doit atteindre des cibles basses chez les patients polykystiques, beaucoup plus basses que chez des patients qui ont une insuffisance rénale chronique standard. On vise pour ces derniers 130 – 80 alors que pour les patients atteints de polykystose, il faudrait plutôt atteindre 110 – 60.

La seconde étude a été menée par une équipe brestoise qui a été la première au monde à montrer l'intérêt d'un diagnostic génétique, qui a aussi valeur pronostique. Selon qu'on a ou pas une mutation tronquante du gène qui interrompt la protéine PKD1, l'évolution de la maladie ne sera pas la même. Ce sont probablement ces patients qui ont ce type de mutation qui doivent bénéficier de thérapeutiques plus précoces, plus intenses, plus combinatoires.

### Pour les glomérulonéphrites :

Un article publié dans le New England Journal of Medicine du 8 novembre 2013 présente des travaux très novateurs, réalisés par le Dr Yu et ses collègues. Ils proposent une nouvelle classification des maladies rénales glomérulaires, en fonction de la présence dans les glomérules (identifiée par biopsie) d'une molécule appelée B7-1, qui semble liée à l'apparition de la protéinurie. De plus, les auteurs montrent que l'administration d'un médicament utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, Abatacept, commercialisé sous le nom d'Orencia, pourrait être efficace pour

stopper la protéinurie des patients positifs à B7-1, dont il est un inhibiteur.

### Sommes-nous dans les cas cités ci-dessus face à un véritable espoir de guérison ?

**Pr Pierre Ronco** : Ces résultats sont extrêmement controversés et n'ont pas pu être reproduits par plusieurs équipes. C'est l'article du New England qui a suscité le plus de lettres, car il y a beaucoup de problèmes méthodologiques.

### Pour le SHUa : enfin un médicament efficace

Le SHUa ou syndrome hémolytique et urémique atypique est une maladie d'origine génétique. Sa particularité est d'endommager les organes vitaux, notamment les reins. Deux études, dont les résultats ont été publiés en

2013, prouvent que l'utilisation régulière du Soliris® (Eculizumab) prévient les atteintes liées au SHUa et fait régresser les lésions des reins. La fonction rénale est grâce à ce traitement améliorée de manière significative. En effet, dans l'une des études, 4 patients



sur 5 dialysés en raison d'un SHUa ont pu arrêter la dialyse. Le Soliris® est en outre bien toléré, avec peu d'effets secondaires.

### Pouvons-nous considérer que nous sommes là face à l'avancée la plus significative des 5 dernières années en matière de "traitement" de l'insuffisance rénale chronique ?

**Pr Pierre Ronco** : Oui, c'est l'une des grandes révolutions de la recherche en néphrologie de ces dernières années (avec l'utilisation des anticorps anti-PLA2R pour le diagnostic et la surveillance des patients atteints de glomérulonéphrite extra-membraneuse).

## La dialyse : la miniaturisation est en marche

### Machines de dialyse portatives, plébiscitées par les patients

Fréquemment à la FNAIR, nous sommes interrogés sur deux nouvelles machines de dialyse portatives, particulièrement adaptées à la dialyse à domicile et aux personnes désirant partir en voyage avec leur dialyseur. Leur nom : Nx Stage et Physidia S3. Ces machines se présentent sous la forme d'un cube d'environ 40 cm de côté et pèsent aux alentours de 25 kg. Elles utilisent des poches de dialysat, 25 litres par séance. Cela évite le traitement des eaux et le circuit de sang est lui-même jetable. Ce qui exempte l'utilisateur d'une désinfection intégrale et rend aussi possible son usage collectif, en maison de retraite par exemple. Les séances doivent être quotidiennes.



#### Dr. Hafedh Fessi, néphrologue à l'hôpital Tenon :

Ces machines sont en train de donner un second souffle à l'hémodialyse à domicile. Elles offrent une mobilité, une simplicité d'utilisation et une facilité de gestion de la séance. Elles apportent une approche plus humaine au traitement et permettent pour la première fois aux patients de se projeter dans une vie qui n'est plus rythmée par des horaires de déplacement et conditionnée par des séances longues et fixes. Elles améliorent la qualité de vie, réduisent le poids de la maladie et favorisent la réinsertion sociale et professionnelle de même qu'elles réduisent la morbidité cardiovasculaire. Notre service à l'Hôpital Tenon est très impliqué dans le développement de cette méthode de traitement qui trouve un écho très favorable aussi bien chez les patients déjà traités par hémodialyse en centre ou en autodialyse que chez les patients incidents qui débutent le traitement.

### Le dialyseur miniature enfin viable ?

L'Université de Washington est actuellement en train de réaliser des essais cliniques d'un dialyseur miniature qui se porte autour de la taille. Ce prototype de rein artificiel portable, appelé WAK (Wearable Artificial Kidney), a pour but de faciliter les dialyses pour traiter les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë. Contrairement aux appareils classiques, relativement volumineux, cet appareil utilise des batteries et ne pèse "que 4,5 kg". Au lieu des 150 litres d'eau habituellement nécessaires à la dialyse, le WAK ne requiert qu'un demi-litre d'eau. La contrepartie est qu'il doit être porté toute la journée.



**Régulièrement dans l'actualité, nous voyons une nouvelle machine de dialyse portable refaire**

**surface... Pourquoi n'est-on encore jamais arrivés à la phase de commercialisation ? Quels sont les obstacles techniques ?**

**Dr. Hafedh Fessi :** Voici un nouveau défi, auquel essaye de répondre la nanotechnologie. En 2006 le premier générateur portable a été testé avec succès

chez des patients pendant 6 et 8 heures en Italie et en Grande Bretagne. Aux USA, la FDA (Food and Drug Administration) vient d'autoriser les premiers essais sur une durée plus grande et chez des patients pris en charge à l'université de Washington, à Seattle. Trois autres équipes travaillent sur des modèles de dialyse portable : en Hollande pour un appareil à hémodialyse portable ; une autre équipe travaille sur une DP portable Fresenius, une autre enfin à Singapour, en collaboration avec Baxter.

La version actuelle est encore encombrante, elle pèse 5 kg, utilise des batteries et 0.5 l d'eau qui doit être régénérée par des cartouches. Elle n'est connectable que par un cathéter central, il n'est pas encore envisagé d'aiguilles pour FAV (fistule artério-veineuse). Les défis sont importants : durée de vie des batteries, pompes, cartouches de régénération, quels types de toxines urémiques éliminer...

Les premiers essais américains vont concerner une dizaine de patients qui seront d'abord et pour la première fois dialysés en continu sur 24 h.

Une fois ces obstacles franchis, (on ne peut pas par exemple rester 24h/24 avec 5 kg sur le dos...) on pourra se projeter dans le traitement de l'IRC avancée.

### Un appareil de dialyse pour les bébés

Des chercheurs italiens ont mis au point une machine à dialyse miniature spécialement adaptée pour les nouveau-nés.

Pour la première fois, un nouveau-né venu au monde avec des organes défaillants a pu être traité grâce à cet appareil d'hémodialyse miniature. Cette innovation qui fait l'objet d'une publication en mai dernier dans la prestigieuse revue médicale The Lancet aurait le potentiel pour révolutionner le traitement des bébés nés avec de graves défaillances rénales.

Cette machine nommée Carpediem (Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine) a été conçue

pour pallier aux problèmes qui surviennent avec les machines pour adulte. Celles-ci ont en effet besoin d'être "adaptées" pour être utilisées sur les jeunes enfants. L'équipement de dialyse pour adultes a en effet tendance à retirer trop de fluide à l'enfant, ce qui mène à une déshydratation et une hypotension artérielle, ou trop peu de fluide, ce qui entraîne une hypertension et des oedèmes.

Le bébé traité en août 2013 souffrait de défaillances



à de multiples organes à cause d'un accouchement compliqué. Après 20 jours de dialyse, les médecins ont cessé le soutien rénal. La fonction des organes du bébé était restaurée. Cinquante jours après, le bébé avait quitté l'hôpital en bonne santé.

**Est-ce pour vous une avancée majeure ? Pourquoi n'y a-t-on pas pensé plus tôt ? (comment étaient traités les nouveau-nés jusqu'à maintenant ?) Beaucoup d'enfants**

**sont susceptibles d'en avoir besoin ou est-ce marginal ?**

**Dr. Hafedh Fessi :** Cette avancée faite grâce à la société Bellco constitue plus une prouesse technique de miniaturisation. Deux centres en France ont commencé des essais sur très peu de bébés, les résultats sont en attente.

**Dossier réalisé par Romain Bonfillon**

## Pr Pierre Ronco : « les patients sont ce que l'on a de plus précieux »

A l'occasion de la rencontre avec le Professeur Ronco, nous avons voulu savoir quel regard il portait sur la recherche néphrologique en France, les vrais et faux espoirs donnés aux patients, le rôle donné à ces patients...

**Quel est votre regard de chercheur sur tous les faux espoirs qui sont donnés aux patients en annonçant la fin prochaine de l'insuffisance rénale chronique ?**

Cette surenchère reflète la diversité de l'humanité. Il y a des chercheurs qui travaillent dans leur laboratoire, voient des patients, et qui grâce à ces interactions entre la clinique et la recherche font avancer la science, sans faire trop de bruit. Parmi eux, certains font parfois de grandes découvertes, comme Alain Fischer qui a créé la première thérapie génique pour des enfants ayant un déficit immunitaire. Quelle découverte ! Et puis, à l'autre extrémité du spectre, il y a des chercheurs ou des médecins qui décident de se mettre en lumière avec des données en attente de confirmation ou même d'évaluation.

Les patients sont selon moi ce que l'on a de plus précieux, il ne faut surtout pas leur donner de faux espoirs. Il faut donner de l'information et de la formation au travers de l'éducation thérapeutique.

Après, il faut reconnaître qu'il existe une pression, entretenue par les médias, qui fait que lorsqu'on parle beaucoup de vous, vous êtes mieux évalué. Même si les commissions scientifiques essayent d'être complètement indépendantes, elles ne le sont jamais tout à fait. Les grands journaux médicaux non plus. Les chercheurs eux-mêmes ont dans leur laboratoire des post-doctorants qui rêvent d'être publiés dans des revues prestigieuses. Un nombre non négligeable de publications exposent des résultats qui ne peuvent pas être reproduits. Tout cela participe du même principe de marchandisation du monde et les médecins, les chercheurs y sont plus ou moins sensibles.

**Quelles sont les forces et faiblesses de la recherche néphrologique en France ?**

La recherche néphrologique française est toujours excellente dans beaucoup de domaines : les maladies génétiques, les maladies immunologiques et la transplantation, la physiologie, la recherche sur les biomarqueurs, entre autres domaines. Cette recherche est au plus haut niveau international. On peut citer des noms comme Corinne Antignac, Renato Monteiro, Jean-Paul Souillou, Pascal Houillier, Dominique Eladari,

Ziad Massy et bien d'autres encore.

On peut cependant regretter qu'il y ait aussi peu de

chercheurs dans certains domaines comme l'amélioration des techniques de dialyse, les risques cardiovasculaires ou les mécanismes de progression de la maladie rénale. Il y a des pans de la recherche qui ne sont pas suffisamment investis et les subventions sont très insuffisantes.

**Pourquoi par exemple dans le domaine de la dialyse les matériels utilisés ont aussi peu évolué depuis 15 ou 20 ans ?**

Il faudrait d'abord poser la question aux industriels. Il faut aussi reconnaître que jusqu'à présent, on n'a pas réussi à mettre autour d'une table des mathématiciens, ingénieurs physiciens, chimistes des membranes, médecins pour réfléchir à la conception d'un rein artificiel miniaturisé qui ait les mêmes performances que les générateurs utilisés actuellement. C'est une recherche jusqu'à présent essentiellement industrielle et pour laquelle le monde académique ne s'est pas suffisamment impliqué, par manque de temps, mais aussi par manque d'interaction avec les scientifiques des sciences dures. Pourtant, c'est un domaine où les marges de progrès sont considérables et l'imagination sans limite ! Il faut changer d'échelle...

**Comment voyez-vous le rôle des patients dans la recherche ?**

Les patients doivent être le bras armé de la recherche. Dans les grandes fondations, en particulier américaines, dans les fondations sur les maladies rares, dans les consortiums européens auxquels j'appartiens, les patients sont très présents. Ils n'ont pas seulement un strapontin, ils donnent leur point de vue, ils nous informent, on les informe. Je ne pense pas qu'on puisse bâtir un grand programme de recherche sans les patients. Ce n'est qu'ensemble que nous pouvons résoudre des problèmes comme le dépistage, la prévention et les grandes orientations de recherche.

**Propos recueillis par Romain Bonfillon**



# Dialyse à domicile : parlons d'avenir !

Le 17 septembre dernier, la FNAIR a été conviée au colloque Baxter & Gambro qui avait lieu à Clermont-Ferrand. Cette rencontre a été l'occasion de mettre en lumière la place – souvent très faible – qu'occupe la dialyse à domicile dans le parcours du patient.

Le colloque d'ouverture du symposium Baxter & Gambro a été l'occasion pour Jan Marc Charrel, FNAIR Rhône-Alpes, membre du Bureau de la FNAIR, et Bernard Certain, FNAIR Ile-de-France, de témoigner de leur expérience. Tous deux ont en effet pratiqué la dialyse péritonéale à domicile. Ils étaient accompagnés de : Edouard Efoe, Président de la FNAIR Auvergne et René Lacour, Secrétaire-trésorier.

150 médecins néphrologues-dialyseurs, auxquels s'étaient joints ces quatre membres de la FNAIR, ont dialogué pendant une journée sur l'état présent et futur de la dialyse à domicile – hémodialyse (HD) et dialyse péritonéale (DP). Les principaux axes que l'on peut retenir des communications présentées et des échanges entre participants sont les suivants :

1. La dialyse à domicile (HD et DP) est, quand elle est possible, le traitement le plus efficace et le mieux supporté. Or, elle est la modalité de dialyse la moins prescrite par les médecins et/ou choisie par les patients.

2. Quand elle est possible, elle présente les avantages suivants : confort et qualité de vie, autonomie, mobilité (déplacement et vacances) adhésion et donc observance du traitement, maintien de l'activité professionnelle, facteur d'intégration sociale, meilleure sécurité infectieuse, moindre coût (-40% du fait de l'absence de frais de transport).

3. Pourquoi la dialyse à domicile ne se développe-t-elle pas, mais au contraire régresse par rapport au traitement en centre ?

- Médecin trop prudent dans son estimation des risques encourus,
- motivation pour une gestion optimale des centres d'hémodialyse,
- patient peu, pas ou mal informé,
- patient indéterminé (60 %),
- patient influencé par l'avis médical,
- patient inquiet,
- le changement de parcours de soin est quasi impossible (Centre/dialyse à domicile),
- les ARS ne semblent pas très favorables à la multiplicité de l'offre,
- l'environnement socio-économique peut être un frein puissant à la dialyse à domicile,
- les 35 % de mise en dialyse en urgence.

4. Comment remédier à cette situation préjudiciable au patient ?

- Incitation financière des structures de dialyse à diversifier leur offre (exemple belge),
- changer la vision de la dialyse à domicile auprès des patients : ce doit être un libre choix du patient sur une offre où chaque solution a ses avantages et ses contraintes, en ne surestimant pas les risques,
- ce doit être une décision éclairée du patient avec un accompagnement médical,
- une information, puis une formation pré-dialyse (ETP) doit



être mise en œuvre en amont pour les insuffisants rénaux (18 mois avant dialyse),

- les progrès actuels de la télémédecine avec le développement du "tout connecté" sur les équipements biomédicaux vont transformer l'environnement du patient à domicile, en matière de sécurité et dans le rôle que joueront les aidants.

## Quelques constats en guise de conclusion

Les médecins n'ont pas encore conscience du rôle que pourraient jouer les patients-experts et leurs associations :

- dans l'accompagnement de la décision des patients candidats à la dialyse,
- dans la formation des patients en pré-dialyse par l'intervention de patients-experts,
- dans le lien à mettre en œuvre lors de l'installation en dialyse à domicile,
- dans l'établissement de réseaux de patients à domicile.

Les ARS auraient tout intérêt à soutenir les associations de patients qui s'engageraient dans cette voie.

## Enfin, une anecdote significative...

En cours de colloque, l'un des médecins intervenant fit voter "électroniquement" ses confrères, donc de façon anonyme, sur la question suivante :

Si vous étiez tous des patients insuffisants rénaux en phase de pré-dialyse, quel type de traitement choisiriez-vous ? HD en centre ? Autodialyse ? HD à domicile quotidienne ? HD à domicile nocturne ? DP à domicile ? Autres ?

Les résultats du vote sont très parlants :

- DP à domicile : 42 %
- HD à domicile nocturne : 31 %
- HD à domicile quotidienne : 22 %

« Faites ce que je dis, pas ce que je ferais ! »  
Tout espoir n'est donc pas complètement perdu !

Bernard Certain et Jan Marc Charrel

## Respecter le donneur ou respecter le greffon ?

Le 20 novembre dernier, un symposium baptisé "La transplantation rénale : à quel prix ?" était organisé par la Commission "Ethique et néphrologie" de l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille. Le philosophe Pierre Le Coz est venu nous exposer quelques cas de conscience qui se posent dans le soin aux personnes et en particulier dans l'allocation des greffons. Dans son exposé, deux conceptions de la justice s'affrontent. Elles font tout à la fois écho à notre morale et la bousculent. Elles nous invitent surtout à prendre le temps de la réflexion, s'agissant de questions complexes et vitales.

*Pierre Le Coz est professeur de philosophie à l'université d'Aix-Marseille et Directeur du département de sciences humaines de la faculté de médecine de Marseille*  
/ Photo Romain Bonfillon



Lorsqu'il est question de justice dans le domaine de la santé, les intérêts de la société et ceux du patient ne vont pas forcément de pair. Le patient veut avoir le traitement optimal quel que soit le prix de la thérapeutique tandis que la société veut optimiser les ressources rares. On peut comprendre la notion de justice à deux niveaux :

- **La justice comme égalité.** Elle suppose ici l'égalité des chances, la non-discrimination dans l'accès aux soins et l'hospitalité sans condition. La définition la plus commune de l'hospitalité est "l'action de recevoir chez soi l'étranger qui se présente". Dans le domaine du soin, cette hospitalité suppose une bienveillance de principe qui n'est pas conditionnée par des considérations d'origine, de religion, de richesse, etc.
- **La justice comme équité.** On a affaire ici à une justice (re)distributive dont le but est de maximiser les ressources rares pour concrétiser un impératif de justice sociale. Cette forme de justice sociale suppose de penser et d'agir globalement pour parvenir au plus grand bien du plus grand nombre possible d'individus.

Selon que l'on adopte la première ou la deuxième définition de la justice, les décisions prises par les équipes médicales peuvent être différentes. Certains seront sensibles à l'hospitalité (justice individuelle), les autres à l'optimisation des biens de santé (justice social). Comment incarner le devoir d'hospitalité dans le domaine du don d'organes, lorsque les ressources sont limitées ?

### 1 - La justice comme hospitalité

Etre juste, c'est répondre à un appel de détresse. L'hôpital est par définition un espace d'hospitalité. La personne, quelle que soit sa situation économique, sociale, religieuse, sera prise en charge. L'objectif est de parvenir à l'égalité d'accueil et de traitement dans la dispensation des soins.

*Je ne refuserai pas mes soins à l'indigent*  
*Hippocrate*

Cette maxime ne signifie pas que le praticien est là pour corriger les inégalités économiques (c'est l'affaire de l'action politique) ; son devoir est de ne pas les amplifier. Il ne doit pas ajouter à une misère économique une discrimination fondée sur la précarité sanitaire. Ce n'est pas parce qu'on est fragile qu'on doit être moins bien soigné.

L'hospitalité va de pair avec une vision universaliste de l'homme : quel que soit notre statut (vieux ou jeune, riche ou pauvre, etc.), nous sommes en tant qu'Hommes porteurs d'une dignité. Le soignant doit d'abord voir en nous notre condition d'être humain exposé à la fragilité fondamentale de la vie. La médecine est universaliste et donc sans condition.

Par exemple, si à l'hôpital un jeune homme arrive dans une situation de coma éthylique, on va lui dispenser des soins en suspendant tout jugement de valeur. Les leçons de morale, c'est éventuellement pour après. D'abord, on accueille la personne en détresse.

### Une nécessaire empathie

L'hospitalité repose sur une condition de base : qu'on soit capable d'entrer en empathie avec la personne qui est en face de nous. C'est un exercice difficile. Imaginons par exemple une personne sans domicile fixe et sans hygiène. Comment fait-on pour lui accorder autant de valeur et de dignité qu'à un autre ? On va imaginer ce que l'on pourrait ressentir à sa place. Dans sa Théorie des sentiments moraux, Adam Smith décrit l'exercice intérieur auquel nous nous livrons : « Par l'imagination nous nous plaçons dans la situation d'un autre, nous nous concevons comme endurant les mêmes tourments, nous entrons pour ainsi dire à l'intérieur de son corps et devenons, dans une certaine mesure, la même personne ».

Ainsi, face à une personne qui vit dans la rue, on va se rappeler qu'on a déjà dormi sur une surface rigide, dans le froid, etc. On va rassembler un ensemble de détails tirés de notre expérience pour pouvoir se mettre à sa place. Cette empathie est nécessaire à l'impartialité. Etre impartial, c'est n'avoir aucun parti pris, avoir une égale considération pour tous, soigner une personne

lointaine comme s'il s'agissait d'un proche. L'impartialité est réclamée par le code de déontologie médicale, dans son article 7 :

« Le médecin doit écouter, examiner, conseiller ou soigner avec la même conscience toutes les personnes quels que soient leur origine, leurs mœurs et leur situation de famille, leur appartenance ou leur non-appartenance à une ethnie, une nation ou une religion déterminée, leur handicap ou leur état de santé, leur réputation ou les sentiments qu'il peut éprouver à leur égard ».

Mais que faire lorsqu'il faut établir des priorités, comme dans le cas de la transplantation d'organes ?

### Ce que dit la philosophie "déontologiste" : l'hospitalité doit être inconditionnelle

La philosophie déontologiste (du grec deon : "devoir", "ce qu'il faut faire") soutient que certains actes sont moralement obligatoires ou prohibés, sans égards pour leurs conséquences dans le monde. Peu importe le contexte (si la personne est alcoolique, si elle prend bien son traitement, etc), elle doit être soignée avec autant d'égards que toute autre. Aucun tiers n'entre en ligne de compte. On n'intégrera pas dans le processus de décision l'intérêt commun, le bien collectif ou la santé publique. On est ici tout entier dévoué au patient.

C'est cette philosophie de déontologiste que l'on retrouve chez Kant : j'ai le devoir de traiter autrui à égalité en dignité. Pour le philosophe allemand, il n'y a pas de condition, pas de "si" en morale. La personne est ce que Kant appelle une "fin en soi". On accomplit un acte sans état d'âme, uniquement parce qu'il faut le faire, c'est un devoir moral, un impératif catégorique.

### La réponse des contextualistes

La philosophie "contextualiste" désigne l'attitude de pensée selon laquelle il n'y a pas d'éthique universelle. On doit agir au cas par cas, la décision dépendra du contexte qui est toujours particulier. De ce point de vue, on peut considérer que tel patient, exposé aux addictions, précaire, avec des désordres familiaux, ne prendra pas son traitement immunosuppresseur régulièrement. Et c'est ainsi qu'on l'élimine de la liste d'attente. Un déontologiste s'en offusquera : « Prouvez-moi que nous allons perdre un greffon ! Prouvez-moi que celui qui va en hériter ne va pas rapidement se révéler être un alcoolique, un pervers narcissique, un sadique ! Comment savoir qu'il aura un comportement raisonnable et rationnel ? Comment savez-vous qu'il n'aura pas un accident de la

voie publique ou une maladie neurodégénérative ? ». Bien sûr, il existe des situations compromises où l'on peut être sûr que le greffon serait perdu (un patient atteint d'un cancer avancé, etc.) Mais beaucoup de cas sont indécis, et c'est pourquoi le déontologiste recommandera de se méfier du calcul des conséquences. Si l'on s'en tient à une philosophie contextuelle, on va prendre en priorité les patients qui ont une bonne hygiène de vie, qui peuvent manger cinq fruits et légumes par jour... et l'on finira par renier le principe d'Hippocrate. L'éthique contextuelle peut aussi apparaître comme l'alibi de la discrimination. Ce qui seul peut sauver l'indigent, c'est l'universalité du principe.

### L'hospitalité comme prise de risque

On peut en conclure que dans les situations d'incertitude, il faut savoir assumer une part d'arbitraire. De temps à autres, on prend un risque en faveur d'une personne qui finalement ne prendra pas régulièrement son traitement immunosuppresseur. C'est un beau risque qui fait honneur à l'humanité. Deux décisions inverses peuvent être aussi légitimes l'une que l'autre. On se souvient d'une histoire qui avait défrayé la chronique en juillet 2009, celle de Gary Reinbach. Ce jeune homme de 22 ans consommait de l'alcool depuis le divorce de ses parents, quand il avait 13 ans. Atteint d'une cirrhose gravissime, il n'est pas éligible à une greffe car il n'a pas fourni les garanties nécessaires quant à l'arrêt de l'alcool. Gary va bientôt mourir et toute l'Angleterre s'en émeut. Peut-être aurait-on pu lui laisser sa chance, en sachant qu'une greffe aurait augmenté ses chances de survie de 75 % ? Nous sommes ici face à un vrai dilemme éthique : d'un côté le devoir inconditionnel d'hospitalité pour mon prochain ; d'un autre côté, le souci de justice distributive qui consiste à optimiser l'allocation des biens rares. On ne peut pas se payer le luxe de perdre un greffon. Gary Reinbach décèdera quelques jours après que sa mère ait révélé sa situation dans les médias.

On ne sait jamais à l'avance les ressources qu'ont les individus au fond d'eux-mêmes. C'est ce que prouve le cas d'Isabelle Dinoire, la première femme greffée du visage. Dans son avis 82 relatif à la greffe du visage, le CCNE – Comité consultatif national d'Éthique – avait recommandé de ne pas accepter sur la liste des demandeurs potentiels des personnes fragiles psychologiquement, en particulier des personnes suicidaires. Or, Isabelle Dinoire était suicidaire, mais elle a, à la suite de cette greffe, récupéré un appétit de vivre qu'elle n'avait pas.

### Comment naît un dilemme éthique ?

Nous avons de la compassion pour ce jeune homme ou cette jeune femme ; cette émotion nous incline à les faire passer en priorité mais en même temps nous ressentons de la crainte que ce greffon soit perdu. Inversement, si nous disons qu'« il vaut mieux l'investir avec un retour sur investissement plus assuré », nous allons sacrifier celui que l'on a sous les yeux. Voilà comment nous passons d'un scénario à l'autre

sans parvenir à stabiliser notre décision. Nous tournons en boucle car nous ne trouvons pas de sortie de crise. Nous éprouvons un fond diffus d'angoisse, ce qui révèle un conflit entre nos valeurs. Nous ne voulons pas sacrifier les valeurs auxquelles nous tenons. Ceux qui, la mort dans l'âme, se sont résignés à ne pas greffer Gary Reinbach ne sont probablement pas satisfaits de leur décision. Ils ont choisi la moins pire, celle qui leur paraissait la plus rationnelle mais ils ne peuvent s'empêcher d'éprouver une forte frustration.

Il leur a été couteux de devoir renoncer à une valeur à laquelle ils étaient attachés.

Dans ce genre de dilemme, l'angoisse, à condition d'être de faible amplitude, peut nous être utile. Elle nous alerte sur le fait qu'il y a un problème, qu'il ne faut pas tout de suite décider. Face à cette angoisse, il y a trois types de réaction possible :

**1) Devenir agressif** (sinon moraliste) : « il n'avait qu'à faire attention ! », « il n'a pas respecté son corps ! » « il n'a pas eu une vie saine ! » se dit-on. Cette forme d'agressivité qui révèle notre angoisse peut donner lieu à des conflits au sein

des équipes médicales.

**2) Fuir**, ce qui va consister à trouver des justifications médicales, scientifiques, statistiques à notre décision. On s'appuie sur la science, aux confins parfois de la mauvaise foi car la science nous rend bien service.

**3) Assumer cette angoisse** : la prendre comme un message intérieur qui nous indique que nos valeurs sont en conflit. L'angoisse peut avoir une vertu dynamique et créatrice car elle nous oblige à nous mettre autour de la table et à réfléchir ensemble.

## 2 - Comment être juste lorsque les ressources sont limitées ? La justice comme équité

Dans la vie ordinaire, lorsque nous voulons rester égalitaire jusqu'au bout, nous procédons à un tirage au sort. Ainsi, dans les jeux d'argent, la justice consiste à donner la même chance à tous les candidats.

Le tirage au sort serait-il acceptable dans le domaine de la santé ? Songeons par exemple à un cas de pandémie virale : il n'y a pas de liste d'attente puisque tout le monde veut les ressources préventives ou thérapeutiques. Le code de déontologie nous dit qu'on a tous la même valeur, qu'on est tous des personnes, quels que soient notre âge et notre situation sanitaire. Or, on remarque que lorsqu'il s'agit d'une question vitale, le tirage au sort n'est pas accepté. On a déjà essayé une fois en 1996, avec les anti-protéases (traitement anti-VIH) testées en double aveugle avec des patients séropositifs, les uns sans traitement donc promis à la mort, les autres avec le traitement expérimental. Les participants n'ont pas accepté de se plier aux règles de cette expérimentation. Quand il est question de vie ou de mort, on n'accepte pas le tirage au sort.

Dès lors, comment faire ? On va devoir établir des priorités. On entre ici dans un système de justice distributive. On passe d'une éthique personnaliste (égalitariste) axée sur la "fin en soi" (la personne) à une éthique des moyens. Comment optimiser les ressources disponibles ? Quels vont être nos critères ? Dans la vie en général, le critère retenu est le mérite. Pensons au système éducatif : on dispense à tous un enseignement de façon égalitaire mais ce sont les plus méritants (c'est-à-dire ceux qui ont su fournir la plus grande quantité d'efforts) qui seront retenus. Ce critère classique nous rend beaucoup de services dans bien des domaines. Mais pour le don d'organes, établir une priorité en fonction du critère du mérite ne paraît pas très pertinent. Et pourtant, nous le voyons affleurer, par exemple lorsqu'un frère et une sœur sont sollicités pour un don entre vivants. Généralement ils acceptent sans hésitation mais parfois ils seront tentés de réagir en disant que ce frère ou cette sœur qui est en insuffisance rénale a manqué aux règles d'hygiène, que c'est lui ou elle qui s'est mis dans cette situation-là. Ils essayent de lui attribuer une responsabilité, mais finalement, ils vont quand même l'aider.

Il nous reste un autre critère pour établir les priorités dans l'allocation des greffons, c'est l'attente. L'attente est un substitut du mérite. Le fait d'attendre est considéré comme un effort, une marque d'endurance. Plus l'on attend longtemps des biens qui ont une grande valeur pour nous, plus on est méritant. Il y a une souffrance de la patience.

### L'utilitarisme ou l'humanité à l'épreuve de la rationalité

Pour résumer, nous avons deux grandes orientations philosophiques possibles dans le domaine médical : le déontologiste, qui met l'accent sur l'égalité en dignité, la non-discrimination ; d'un autre côté, les utilitaristes qui disent qu'il faut penser global, agir global. La position utilitariste consiste à calculer la qualité de vie future et l'espérance de vie d'un individu avant de le soigner. Ici on va donc réintroduire les tiers dans les critères de décision. La doctrine utilitariste a été propagée en Angleterre par John Stuart Mill. Elle donne comme fondement à la morale l'utilité ou « le plus grand bonheur du plus grand nombre d'individus possible ». A partir de là, on accepte que certains individus soient pour ainsi dire « sacrifiés ». Sur la question de l'allocation des greffons, l'équité ou justice distributive doit intégrer trois critères de maintien en vie :

- 1) du plus grand nombre de personnes possible,
- 2) pour la plus grande durée de survie
- 3) avec la meilleure qualité de vie

Le philosophe australien Peter Singer nous livre un exemple parlant d'application de l'utilitarisme dans le domaine de la médecine.

« Imaginez que vous êtes atteint d'un cancer du rein. Ce cancer vous tuera très probablement dans un an ou deux. Un médicament appelé Sutent ralentit la progression du cancer et peut vous faire gagner six mois de survie. Mais son coût est de 54 000 dollars. La vie d'une personne vaut-elle d'être prolongée de 6 mois pour un coût aussi élevé ? Non, pour le philosophe utilitariste Peter Singer. Confiez-moi cette somme et je la dépenserai de façon plus rationnelle », dit-il.

On peut faire deux objections à cette façon de voir. Peter Singer postule que pour l'homme c'est un bien de vivre le plus longtemps possible. On ne va pas donner ce traitement à cet homme car il ne va pas vivre longtemps. Sous-entendu : le but de la vie est de durer un maximum

d'année. Il n'y a là qu'une demi-vérité. Quand on voit des personnes qui mettent des mois à mourir dans un état d'inconscience, on se dit que « durer le plus longtemps possible » ne peut pas être un but pour l'Homme.

Se pose la question de la qualité du vécu. Vaut-il mieux vivre 100 ans mélancolique, déprimé et malheureux ou vivre intensément, avec des passions extraordinaires pendant 50 ans ? La question mérite à tout le moins d'être posée. Il faut ajouter à l'espérance de vie la qualité de vie.

Mais si la médecine ne prend en charge de façon optimale que les patients qui ont une bonne espérance indexée à une bonne qualité de vie, ne va-t-elle pas écarter beaucoup de patients ? On en arrive à la deuxième objection qui porte sur ce que l'on pourrait appeler le "risque sacrificiel". Etudions l'hypothèse d'une pandémie virale : on est tous demandeurs des ressources, mais on n'a pas encore trouvé de vaccin préventif ou thérapeutique. Il faut donc établir des priorités. On va dire que les premiers servis seront les acteurs de santé car ils sont capables de soigner les autres. On prend prioritairement les productifs et les actifs, mais que fait-on de ceux qui

ne le sont pas ? Les personnes en situation de handicap, les patients atteints d'un cancer, ceux qui sont très âgés. Si on commence à calculer, on sacrifie ceux qui ont une faible espérance de vie et une mauvaise qualité de vie. Ce faisant, on est en train de transgresser l'injonction de départ : « tu ne refuseras pas les soins à l'indigent ». Le CCNE (Comité Consultatif National d'Éthique) en a conclu que dans un cas de pandémie virale, il nous faut être aux deux bouts de la chaîne : octroyer les ressources rares à ceux qui seront capables de vivre et, pour éviter la dérive sacrificielle (qui est un principe de la double peine pour les plus indigents), on va considérer qu'il ne faut pas oublier ceux qui peinent à vivre, ceux qui sont au bord du gouffre. Voilà comment finalement le CCNE a essayé d'apporter une réponse équilibrée, estimant que c'est en procédant ainsi que la société peut conserver son humanité. Pour garder son âme et préserver sa fidélité à Hippocrate, la médecine doit savoir venir au secours des patients qui ne répondent que partiellement aux critères d'espérance et de qualité de vie.

**Retranscription par Romain Bonfillon**