

ECOLE NATIONALE DE LA SANTE PUBLIQUE
RENNES

MEMOIRE D'ELEVE DIRECTEUR D'HOPITAL
PROMOTION 1998 - 2000

LA THERAPIE CELLULAIRE AU CHU DE NANCY

APPLICATION D'UNE DEMARCHE STRATEGIQUE

Claudie GRESLON

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
---------------------	----------

Première partie :

LA THERAPIE CELLULAIRE : UN CONCEPT PLURIDISCIPLINAIRE

1. LA THERAPIE CELLULAIRE AU CHU DE NANCY	9
--	----------

1. L'ACTIVITE CLINIQUE	9
-------------------------------	----------

1.1. La greffe de cellules souches hématopoï étiques	9
1.1.1. L'allogreffe	10
1.1.2. L'autogreffe	10
1.1.3. La greffe de cellules souches du sang périphérique	11
1.2. L'activité de greffe au CHU de Nancy	11
1.2.1. Organisation des services cliniques	11
1.2.2. Typologie du séjour hospitalier	12
1.2.3. Activité	13

2. L'ACTIVITE BIOLOGIQUE	14
---------------------------------	-----------

2.1. Les procédés de thérapie cellulaire	14
2.1.1. Le prélèvement	14
2.1.2. La conservation	15
2.1.3. La sélection et le traitement	15
2.2. L'activité biologique de thérapie cellulaire	16
2.2.1. Organisation des laboratoires	16
2.2.2. Activité	17

2. L'ENVIRONNEMENT DE LA THERAPIE CELLULAIRE	19
---	-----------

1. MACRO-ENVIRONNEMENT	19
-------------------------------	-----------

1.1. Sciences et techniques	19
1.1.1. Les progrès cliniques	19
1.1.2. Progrès biologiques	22
1.2. Configuration environnementale	23
1.2.1. Démographie	23
1.2.2. Epidémiologie	24
1.3. Cadre réglementaire	26
1.3.1. Planification sanitaire	26
1.3.2. Sécurité sanitaire	28

2. MICRO-ENVIRONNEMENT	31
-------------------------------	-----------

2.1. Le partenariat	32
2.1.1. Prescripteurs	32
2.1.2. Relations CHU-CH	32
2.1.3. Relations inter-CHU	33
2.2. La concurrence	33
2.2.1. L'autogreffe	34
2.2.2. Les allogreffes	35

Deuxième partie :

REFLEXIONS SUR LE DEVENIR DE LA THERAPIE CELLULAIRE AU CHU DE NANCY

1. EVALUATION ET POTENTIALITES DE DEVELOPPEMENT	38
1. ANALYSE STRUCTURELLE	38
1.1. Les variables clés	39
1.1.1. Les variables influentes	39
1.1.2. Les variables dépendantes	39
1.2. Les enjeux de la thérapie cellulaire	40
1.2.1. Les enjeux fonctionnels	40
1.2.2. Les enjeux économiques	43
2. ANALYSE STRATEGIQUE	45
2.1. Evaluation de la valeur de l'activité	46
2.1.1. La valeur accordée à l'activité de greffe de moelle	46
2.1.2. La valeur relative de la thérapie cellulaire	48
2.2. A la conquête des avantages concurrentiels	51
2.2.1. Les facteurs de succès	51
2.2.2. Bilan coûts/avantages concurrentiels de la thérapie cellulaire	54
2. PASSAGE A L'ACTION STRATEGIQUE	56
1. UNE STRATEGIE A DEFINIR	56
1.1. La stratégie : un domaine partagé ?	57
1.1.1. Les détenteurs du pouvoir	58
1.1.2. Une synergie dans l'action : le projet médical	59
1.2. La stratégie : une démarche politique ?	61
1.2.1. Les stratégies d'acteurs	61
1.2.2. Les conséquences des choix stratégiques	65
2. UNE STRATEGIE A FINALISER	68
2.1. Pour ou contre la poursuite de l'activité de greffe ?	68
2.1.1. Des arguments en faveur d'un arrêt de l'activité	69
2.1.2. Une marche en avant certes, mais maîtrisée	70
2.2. De la prospective à l'action	72
2.2.1. Mise en oeuvre d'un plan opérationnel	72
2.2.2. Exécution et contrôle des réalisations	74
CONCLUSION	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78
BIBLIOGRAPHIE GENERALE	80
GLOSSAIRE	81
ANNEXES	82
REMERCIEMENTS	91

ABREVIATIONS UTILISEES

AFSSPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFS	Agence française du sang (devient au 1er janvier 2000 Etablissement français du sang)
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC	Centre de Lutte contre le Cancer
CSSP	Cellules souches du sang périphérique
ETS	Etablissement de transfusion sanguine (ETSL : de Lorraine)
ISA	Indice synthétique d'activité
PMSI	Programme de médicalisation du système d'information

INTRODUCTION

Au 1^{er} janvier 2000 deviendra effective une nouvelle organisation de la transfusion sanguine, avec dissolution de tous les établissements existants et leur rattachement à une seule entité, l'Etablissement Français du Sang. Cette modification devrait peu affecter les hôpitaux, les Etablissements de transfusion sanguine (ETS) ayant acquis depuis quelques années une autonomie de gestion au sein de Groupements d'Intérêt Public (GIP) ou d'associations loi 1901. En réalité, la situation s'avère plus complexe dans la mesure où certains ETS ont développé, au-delà des activités de transfusion sanguine, des activités dites "connexes", telles l'hémaphérese, l'histocompatibilité, l'immunologie et la thérapie cellulaire.

Le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nancy est confronté aux incidences de ce changement statutaire. Actionnaire majoritaire du GIP de l'Etablissement de Transfusion Sanguine de Lorraine (ETSL), il doit se prononcer sur la cession totale ou partielle des activités détenues par celui-ci à l'EFS. Parmi elles, les quatre techniques biologiques font l'objet d'une attention particulière. Dépendantes de l'ETSL, elles contribuent quotidiennement à l'activité clinique de greffe de moelle osseuse exercée au CHU et conditionnent le devenir de cette dernière.

Dès lors, s'engage une réflexion stratégique sur l'opportunité pour le CHU d'intégrer ces laboratoires, réflexion qui ne peut se départir d'une analyse plus globale de l'offre de soins en thérapie cellulaire dans l'Est de la France.

La greffe de moelle osseuse complète, depuis maintenant près de 25 ans, l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des hématologues et des oncologues, en permettant une reconstitution sanguine par greffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle permet la survie et la réhabilitation de malades atteints de maladies irréversibles, au prix de traitements et d'une surveillance contraignants. Les greffons peuvent provenir soit d'un donneur sain, soit du malade lui-même. Ils sont constitués de cellules souches recueillies à partir de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang de cordon ombilical. Ces cellules souches sont sélectionnées et purifiées, voire cultivées in vitro.

Confinée à la discipline hématologique, la greffe ne cesse d'augmenter en raison de l'évolution des techniques, de l'élargissement des indications et de ses résultats en terme de morbidité. Elle envahit le champ de la cancérologie, des maladies du système immunitaire et neurovégétatives. La circulaire ministérielle du 14 mars 1986 avait fixé l'objectif de 500 allogreffes annuelles à atteindre en trois ans. Dix

ans plus tard, ce sont 2 555 autogreffes et 710 allogreffes qui sont réalisées en France, dont un quart de réinjections autologues constituées de tumeurs solides¹.

Si la greffe est un geste simple à réaliser sur le plan pratique (transfusion), elle nécessite en réalité une grande technicité au niveau du laboratoire (prélever, épurer, traiter, cultiver les cellules) et un environnement spécifique (isolement des patients en chambre stérile).

Depuis 1995, l'ensemble de ces techniques est défini sous le vocable de "thérapie cellulaire", apparu en France pour la première fois dans le rapport présenté au Ministre de la Santé par le Professeur Maraninchi. Cette définition précise que *"la thérapie cellulaire consiste en l'injection de cellules autologues, allogéniques ou xénogéniques à des êtres humains dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie. Elle implique des produits et des procédés. Ces procédés utilisés pour trier, sélectionner, modifier, traiter pharmacologiquement les cellules à injecter, ont pour objet de leur conférer des propriétés thérapeutiques nouvelles"*.

Les enjeux induits par l'hématologie sont, pour un CHU, déjà primordiaux, car il s'agit d'une discipline particulièrement complexe et coûteuse. Elle nécessite un conditionnement du receveur, que l'on place en aplasie médullaire profonde avant de pouvoir transfuser le greffon. En attendant la reprise de la fonction médullaire (l'aplasie dure de 14 à 30 jours), le patient reçoit un traitement substitutif, en globules rouges et plaquettes. Y sont associés des facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF) qui raccourcissent la période de neutropénie, des mesures prophylactiques de prévention anti-infectieuse (dais à flux laminaire, air filtré, décontamination intestinale) et une antibiothérapie large qui diminue le risque infectieux potentiellement mortel.

Etendre l'indication de greffe à d'autres disciplines n'est pas sans susciter une interrogation légitime du gestionnaire hospitalier, tant financière qu'organisationnelle. Dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé, il importe de ne pas disperser les moyens alloués. La performance d'un service de thérapie cellulaire s'apprécie à partir d'une masse critique suffisante. La greffe suppose une technicité adéquate qui exige un minimum d'actes, tant pour rationaliser les moyens que prévenir les risques sanitaires, les établissements ayant à respecter un ensemble de règles de bonnes pratiques.

Le CHU de Nancy est placé devant une alternative. Avant le 1^{er} janvier 2000, il lui faut décider de la place qu'il souhaite accorder à la thérapie cellulaire. Doit-il laisser l'Etablissement Français du Sang gérer la totalité des activités exercées par l'ETSL, perdant ainsi tout contrôle du plateau biologique dédié à la thérapie cellulaire ? Doit-il, au contraire, intégrer ces laboratoires et construire un pôle de recherche structuré autour d'un plateau technique performant, à savoir lui procurer les moyens matériels et

¹ Rapport annuel 1998 de l'Etablissement français des greffes ; 231 p

humains pour optimiser son fonctionnement ? Dès lors, quel niveau de compétences doit-il atteindre ? quel partenariat avec le CHR de la région, voire les autres CHU de l'Est de la France doit-il envisager ?

Pour répondre à ces questions, nous proposons d'étudier l'avenir de la thérapie cellulaire, mesurer ses incidences, appréhender sa faisabilité. Au préalable, nous analyserons son micro-environnement (concurrents, prescripteurs, partenaires) et son macro-environnement (technologie, démographie, épidémiologie), évaluerons son activité, ses compétences, ses moyens, ses possibilités d'évolution. Puis nous tenterons de définir une stratégie et déterminerons les processus organisationnels à mettre en œuvre au service du patient, dans un contexte d'optimisation des ressources et de contraintes réglementaires strictes de planification, d'autorisation et de sécurité sanitaire.

Première partie

La thérapie cellulaire
Un concept pluridisciplinaire

1. LA THERAPIE CELLULAIRE AU CHU DE NANCY

Les maladies hématologiques et cancéreuses présentent un taux élevé de rechutes qui, souvent, aboutissent au décès du patient. Ceci a incité les chercheurs à étudier des approches fondées sur la greffe de moelle, la stimulation de l'hématopoïèse, le tri cellulaire, et désormais le traitement ex vivo des cellules souches hématopoïétiques. Ils ont donné naissance à une nouvelle discipline : la thérapie cellulaire. Elle ne saurait cependant se concevoir sans l'apport essentiel de la biologie, la réalisation des greffes par les services cliniques étant subordonnée à la mise en œuvre d'un certain nombre d'actes : prélèvement, préparation, conditionnement, production et contrôle des cellules.

Deux grands domaines constituent ainsi l'activité de thérapie cellulaire : la clinique et la biologie.

1. L'ACTIVITE CLINIQUE

L'activité clinique de thérapie cellulaire ne saurait être étudiée sans évoquer au préalable sa composante thérapeutique essentielle : la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

01.1. La greffe de cellules souches hématopoïétiques

Une des fonctions essentielles de la moelle est de fabriquer, grâce à des cellules souches les éléments qui sont à l'origine des différents systèmes cellulaires sanguins. La moelle est un tissu indispensable à la vie, en activité permanente, produisant des milliards de cellules chaque jour. De nombreuses affections hématologiques malignes prennent naissance dans la moelle (leucémie aiguë, leucémie myéloïde chronique, myélome, etc...), d'autres peuvent au cours de leur évolution envahir cette même moelle (lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, métastase, etc...).

Les thérapeutiques pour débarrasser la moelle de cet envahissement de cellules malignes reposent pour l'essentiel sur l'usage de la chimiothérapie. Toutefois, cette dernière connaît des limites. Aussi, dans certaines situations on est amené à proposer une greffe de moelle destinée à remplacer dans sa totalité l'organe malade, dans le but d'éviter les rechutes après obtention d'un premier résultat, voire d'éradiquer d'emblée un processus chronique [1].

La greffe de CSH peut être proposée à deux catégories très différentes de malades :

1. les uns ont une affection constitutionnelle ou acquise engendrant un déficit de l'hématopoïèse global ou partiel. Dans cette hypothèse, le greffon apporte au receveur

la partie "manquante" de son tissu hématopoï étique. Il ne peut s'agir ici que d'allogreffe.

2. les autres souffrent d'une maladie maligne hématologique (lymphome, myélome...) ou d'un cancer (tumeur solide). Le greffon permet alors de reconstituer le tissu hématopoï étique du receveur, détruit par une thérapeutique très intensive myélo-ablative, visant à éradiquer la maladie initiale. Il peut alors s'agir soit d'allogreffe, soit d'autogreffe.

Si, initialement, les allogreffes de moelle osseuse représentaient la quasi-totalité des greffes réalisées, les autogreffes de cellules souches périphériques en constituent depuis plusieurs années la très grande majorité.

01.1.1. L'allogreffe

L'allogreffe consiste à greffer à un patient des CSH provenant d'un tiers donneur apparenté ou non. Le choix du donneur s'effectue sur des bases immunologiques avec recherche de compatibilité tissulaire HLA (Human Lymphocyte Antigen). La probabilité de compatibilité est de l'ordre de 30 % au sein d'une même fratrie, et s'avère infime entre deux personnes non apparentées.

Avant de pouvoir greffer un patient avec une moelle allogénique, il convient d'éradiquer la maladie et de paralyser les systèmes de défense de l'organisme afin d'empêcher un rejet de la greffe. Pour ce faire, le patient est "conditionné", c'est-à-dire mis en aplasie, par une chimiothérapie intensive associée ou non à une radiothérapie avant que ne lui soient transfusées les cellules du donneur. Ces cellules vont se fixer sur le tissu hématopoï étique du receveur, puis proliférer afin de reconstituer la moelle et la production normale des globules et plaquettes.

Parallèlement à l'allogreffe, a été développée l'autogreffe avec un greffon au préalable purifié de toute cellule maligne (la première autogreffe a été réalisée en 1977 à l'Hôpital Saint-Antoine pour une leucémie aiguë) [2] et à Nancy en 1983.

11.1.2. L'autogreffe

Dans certaines situations, la greffe peut s'effectuer avec les propres cellules médullaires du patient prélevées directement dans la moelle ou recueillies dans la circulation sanguine par une technique de cytophérèse. Dans ce dernier cas, il faut préalablement favoriser le passage dans la circulation sanguine des CSH par l'administration en sortie d'aplasie de facteurs de croissance des cellules médullaires. Après recueil, les cellules sont congelées pour être transfusées ultérieurement, après une forte chimiothérapie myélo-ablative, et faciliter la reconstitution hématologique.

La recherche de moyens susceptibles d'augmenter la tolérance des greffes est prioritaire, afin d'alléger ces traitements et leurs effets secondaires, notamment la greffe de cellules souches de sang périphérique ou de cordon ombilical.

21.1.3. La greffe de cellules souches du sang périphérique

Au cours des cinq dernières années, une approche technologique a bouleversé le domaine de la transplantation de moelle osseuse et de la chimiothérapie en onco-hématologie : l'utilisation de nouvelles sources de cellules comme greffon, les cellules souches du sang périphérique (CSSP) grâce au développement de technologies permettant l'enrichissement des greffons, leur purification et éventuellement leur manipulation ex vivo. Dès les premières expérimentations cliniques en situation autologue, il est apparu que les CSSP pouvaient contribuer à la reconstitution de l'hématopoïèse chez les malades ayant reçu des traitements myélosuppresseurs dans un délai plus rapide qu'après autogreffe de moelle osseuse, et ceci à un moindre coût du fait notamment de la réduction des durées d'hospitalisation en unités de transplantation.

C'est ainsi qu'au CHU de Nancy, le recueil de CSSP tend à remplacer à plus de 80 % les prélèvements médullaires (611 recueils de CSSP et 145 recueils de cellules souches médullaires de 1994 à 1997)². L'activité de greffe de sang de cordon demeure marginale car seuls quelques centres sont autorisés à expérimenter cette technique (Besançon, Bordeaux et Paris-Hôpital Saint Louis).

11.2. L'activité de greffe au CHU de Nancy

L'activité clinique de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) se déroule actuellement dans deux sites du CHU de Nancy :

- l'unité fonctionnelle de transplantation médullaire du service de Médecine Infantile 2, localisée à l'Hôpital d'Enfants du plateau de Brabois,
- l'unité fonctionnelle de chimiothérapie lourde (secteur "protégé") du service d'hématologie et de médecine interne de l'Hôpital de Brabois Adultes.

Ces unités ont vocation à prendre en charge des pathologies qui peuvent être identiques, mais pour des patients enfants ou adultes dont les modalités thérapeutiques seront distinctes.

31.2.1. Organisation des services cliniques

L'unité de transplantation médullaire de Médecine Infantile 2 (chef de service : Mme le Professeur SOMMELET) est placée sous la responsabilité de M. le Professeur BORDIGONI. Y sont traités :

- l'ensemble des transplantations allogéniques de l'adulte et de l'enfant
- les transplantations autologues de l'enfant (hémopathies, tumeurs solides)

² C. JANOT : Projet de thérapie cellulaire et des activités médico-techniques de transplantation – ETS de Lorraine/CHU de Nancy – décembre 1998

- les transplantations autologues des tumeurs solides de l'adulte (tumeurs gonadiques, carcinomes mammaires, tumeurs cérébrales...).

Créée en mai 1981 dans les locaux du service de Pédiatrie A à l'Hôpital Central (site du CHU de Nancy situé au cœur de la ville), l'unité de transplantation médullaire s'est réellement organisée à partir de novembre 1982, à l'ouverture de l'Hôpital d'Enfants (site de Brabois à la périphérie de la ville). Ce secteur s'est agrandi progressivement, a été totalement rénové en février 1995 et comporte actuellement 11 chambres stériles à air ultra-filtré à haut débit de renouvellement. Cette unité est complétée d'un secteur d'hospitalisation conventionnelle de 32 lits, d'un hôpital de jour de 10 places (3 811 venues comptabilisées en 1998) et d'un service de consultations externes.

L'unité de chimiothérapie lourde du service d'hématologie et médecine interne (chef de service : Professeur LEDERLIN) est placée sous la responsabilité du Dr WITZ. Elle prend en charge les transplantations autologues dans l'ensembles des indications des hémopathies de l'adulte (leucémies aiguës, lymphomes, myélomes...), ce qui représente environ 40 % des journées d'hospitalisation dans l'unité.

Les transplantations se déroulent dans l'unité fonctionnelle dite "secteur protégé". Celle-ci comprend 13 lits, dont 11 sont fonctionnels et disposent d'air ultra-filtré. Le service dispose en outre de 53 lits d'hospitalisation et un important hôpital de jour composé de 10 places (2 396 venues comptabilisées en 1998).

Les unités conventionnelles et les secteurs protégés sont peu orientés vers les investigations diagnostiques initiales, mais axés sur les thérapeutiques lourdes aplasiantes. Quant à l'hôpital de jour, son objectif est d'admettre des patients pour le temps nécessaire à la réalisation d'investigations diagnostiques, de bilans ou de suivis ambulatoires (transfusions, chimiothérapie et autres).

41.2.2. Typologie du séjour hospitalier

Le séjour du patient peut être distingué en trois périodes : pré-greffe, greffe et post-greffe.

Dans la plupart des cas, la greffe est prévue plusieurs mois à l'avance, sauf survenue d'une aplasie suraiguë. Au cours du bilan de pré-greffe sont réalisés divers examens et traitements à visée préventive. Le malade est conditionné, selon le protocole thérapeutique retenu (chimiothérapie associée ou non à une irradiation corporelle totale). C'est à cette période que le patient entre en chambre stérile à flux laminaire afin de le protéger de toute surinfection que son aplasie ne lui permettrait pas de combattre.

La greffe elle-même consiste en une transfusion de cellules médullaires prélevées chez un donneur ou de CSSP prélevées chez le malade lors d'une sortie d'aplasie.

La période de post-greffe, réduite en cas de greffe autologue, est marquée par des effets secondaires invalidants : mucites, épisodes fébriles, hémorragies, asthénie avec fonte musculaire et amaigrissement. Généralement, les patients s'alimentent peu, manquent de loisirs et souffrent à des degrés divers d'isolement social et familial, même si les visites des proches sont autorisées.

C'est la sortie d'aplasie, à savoir une amélioration de la numération sanguine, qui permet de lever partiellement ou totalement les mesures d'isolement, puis d'envisager le départ de l'hôpital.

La durée de séjour du patient allogreffé est beaucoup plus conséquente que celle du patient autogreffé, avec une période de 3 à 5 semaines en secteur protégé, puis suivi jusqu'au 100^{ème} jour de post-greffe en hôpital de jour. C'est ainsi que la durée moyenne de séjour référencée en 1998 dans le groupe homogène de malades 584 (GHM greffe de moelle) varie de 15,9 jours en Hématologie Adultes où ne sont pratiquées que des autogreffes, à 59,7 jours en Médecine Infantile 2 où 65 % des séjours correspondent à des allogreffes³.

51.2.3. Activité

La première greffe de moelle osseuse a été réalisée au CHU de Nancy le 26 mai 1981. Il s'agissait d'une allogreffe de moelle osseuse HLA-identique intrafamiliale. Quelques dates essentielles sont à retenir :

- 1983 : première autogreffe de moelle osseuse pédiatrique
- 1987 : première allogreffe de moelle osseuse avec donneur non apparenté
- 1991 : première greffe autologue de cellules souches périphériques
- 1996 : première allogreffe avec cellules souches périphériques
- 1997 : première greffe de cellules souches issues de sang placentaire intrafamilial
- 1998 : première greffe de cellules souches issues de sang placentaire non apparenté

L'annexe 1 illustre l'activité de greffes de cellules souches hématopoïétiques au CHU de Nancy qui a triplé depuis 1990. Au 1^{er} décembre 1998, sont recensées 524 transplantations réparties en : 218 autogreffes de CSH en Hématologie Adulte et 143 dans l'unité fonctionnelle de transplantation médullaire de Médecine Infantile 2 (dont un tiers d'adultes issus du Centre de Lutte contre le cancer (CLCC) ; 163 allogreffes de CSH dont 66 chez des adultes. Parmi celles-ci, 45 ont été effectuées grâce à des donneurs non apparentés dont 60 % étaient issus de fichiers européens ou américains.

Cet essor de l'activité clinique ne peut être dissocié de son corollaire biologique dont l'évolution est un facteur déterminant de celle-ci.

³ Rapport de gestion 1998 – CHU de Nancy

2. L'ACTIVITE BIOLOGIQUE

La thérapie cellulaire est un acte complet qui part du malade pour y revenir, mais en ayant mis en œuvre des niveaux de technicité élevés. Entre leur prélèvement et leur greffe, les produits cellulaires subissent des transformations, y compris une conservation éventuelle, qui imposent que soient maîtrisés la traçabilité des produits et les risques sanitaires liés aux actes pratiqués. Ces transformations sont parfois des étapes préalables à des modifications du patrimoine génétique ex vivo : le domaine devient alors celui de la thérapie génique.

22.1. Les procédés de thérapie cellulaire

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) parviennent du lieu de prélèvement au laboratoire, sous forme de poches de sang. Ces cellules sont mêlées aux globules rouges, globules blancs et plaquettes au moment de leur prélèvement. Il est nécessaire de pratiquer une transformation de cette suspension de cellules en fonction des besoins du malade qui sera greffé. Quatre laboratoires de l'Etablissement de Transfusion sanguine de Lorraine (ETSL), situés sur le plateau de l'Hôpital de Brabois, à proximité des services cliniques d'hématologie du CHU et du CLCC, effectuent ces procédures.

62.1.1. Le prélèvement

La décision de proposer un prélèvement de CSH médullaires chez un donneur repose sur l'appariement immunologique donneur/receveur. Le nombre et le type de prélèvements sont adaptés à la nécessité thérapeutique et font l'objet d'une décision conjointe du donneur, de sa famille s'il s'agit d'un enfant, du médecin hématologiste préleveur et de l'anesthésiste-réanimateur. Ils sont précédés d'un entretien au cours duquel le médecin préleveur informe le donneur de l'objectif du prélèvement et des contraintes associées, ainsi que du respect de l'anonymat en cas de don non apparenté.

Dans l'autogreffe, le prélèvement s'avère moins complexe puisqu'il s'exerce à 80-90 % à partir des cellules de la circulation sanguine et qu'il n'existe pas de problème d'histocompatibilité, le donneur et le receveur étant la même personne.

L'ETSL réalise, conjointement avec les services dans lesquels sont hospitalisés les patients, trois types de prélèvements :

Les prélèvements de moelle osseuse des patients ou des donneurs s'effectuent en bloc opératoire sous anesthésie générale, sous la responsabilité des médecins oncologues des services d'Hématologie Adultes et de Médecine Infantile 2.

Les prélèvements de sang de cordon ombilical sont pratiqués par l'équipe du Professeur BOUTROY de la Maternité Régionale de Nancy (Nancy a la particularité d'avoir une maternité indépendante du CHU).

Enfin, les prélèvements de cellules souches périphériques sont réalisés dans l'Unité d'Hémaphérèse thérapeutique de l'Etablissement de Transfusion Sanguine de Lorraine (ETSL), sauf pour les enfants dont le poids est inférieur à 20 kg et les patients dont l'état de santé ne permet pas le déplacement, pour lesquels médecin et infirmiers se déplacent là où ils sont hospitalisés. La procédure appliquée est identique à celle utilisée chez les donneurs de sang.

72.1.2. La conservation

La cryopréservation des CSH médullaires ou sanguines est aujourd'hui considérée comme une technique de routine, mais ses risques sur la viabilité du greffon sont tels que des précautions et un contrôle de qualité sont indispensables. Tous les traitements in vitro doivent être faits avant la congélation, les cellules décongelées étant très fragiles et devant, par conséquent, être réinjectées immédiatement.

L'ETSL préserve, au sein d'une zone de conservation en azote liquide commune au service des produits sanguins labiles et du laboratoire d'histocompatibilité, l'ensemble des CSH prélevées au CHU de Nancy, au CLCC, à la Maternité régionale et au CHR de Metz.

Il exerce également, en collaboration avec le CHU, une activité de prélèvement et cryoconservation des tissus, centrée sur les cornées, têtes fémorales et os massifs, à laquelle s'est adjointe en début d'année la conservation des vaisseaux, et prochainement celle de peau et des valves cardiaques.

82.1.3. La sélection et le traitement

Des manipulations, préalablement à la cryopréservation, peuvent être pratiquées, allant du simple tri des cellules prélevées à leur traitement. Schématiquement, il existe deux techniques pour éliminer les cellules tumorales dans le greffon autologue :

- La réaction négative ou purge in vitro, technique qui consiste à détruire les cellules résiduelles par chimiothérapie ou traitement immunologique
- La sélection positive qui consiste à isoler les CSH saines du greffon grâce à leurs caractères phénotypiques représentées par l'antigène de différenciation CD34. Dans le sang périphérique, les cellules saines sont indécélables à l'état stable, mais peuvent être mobilisées par un facteur de croissance de l'hématopoïèse utilisé seul ou associé à une chimiothérapie, et prélevées par cytophérèse. L'antigène CD34 n'étant pas présent à la surface des cellules des hémopathies malignes et de certaines tumeurs solides, il est possible de les marquer, les séparer en vue de les purifier [3].

Il s'agit d'un progrès considérable qui permet de réaliser la greffe à partir de concentrés purifiés CD34+, permettant de part la taille réduite des greffons, d'effectuer de mini-greffes séquentielles et d'obtenir un important gain de place dans les cuves de stockage. Seule la sélection positive est expérimentée à Nancy,

la pratique de la purge négative étant peu répandue car n'ayant pas démontré la preuve de son efficacité⁴.

32.2. L'activité biologique de thérapie cellulaire

L'ETSL possède la totalité du plateau technique dévolu à l'activité de thérapie cellulaire : l'unité d'hémaphérèse thérapeutique et les laboratoires d'histocompatibilité, d'immunologie cellulaire et de thérapie cellulaire.

92.2.1. Organisation des laboratoires

0 2.2.1.1. L'unité d'hémaphérèse

Il s'agit d'un secteur de prélèvement organisé dans un environnement adapté à l'accueil des malades avec une zone individualisée constituée de deux chambres aménagées.

Elle réalise pour le secteur de thérapie cellulaire 150 à 200 cytophèses par an, et pour d'autres disciplines – principalement l'hématologie – des échanges plasmatiques (500 actes/an), le traitement du plasma indiqué dans l'épuration du cholestérol (30 à 40 actes/an), la photochimiothérapie extracorporelle dont les indications sont essentiellement hématologiques (100 à 150 procédures/an), l'échange érythrocytaire dans les anémies hémolytiques congénitales et les cytophèses thérapeutiques effectuées le plus souvent en urgence dans les leucoses hypercytaires (10 à 20/an).

La technique requiert des séparateurs de cellules par centrifugation, utilisés indifféremment pour les donneurs de sang et les patients traités en secteur hospitalier. Il y a donc intrication du matériel et des personnels qui réalisent à la fois une activité transfusionnelle et thérapeutique, élément qui devra être pris en considération en cas de séparation des activités de transfusion sanguine et de thérapie cellulaire.

1 2.2.1.2. Le laboratoire d'histocompatibilité

Situé également dans les locaux de l'ETSL, il exerce trois types d'activité de biologie au service des donneurs et des malades :

- aide au diagnostic étiologique de diverses maladies
- prestations pour le service des donneurs de plaquettes
- activité de greffe d'organes et de moelle osseuse pour laquelle le laboratoire réalise les types HLA, la recherche d'anticorps HLA, des épreuves de compatibilité pré-greffe, la gestion des interrogations de fichiers des donneurs volontaires de moelle osseuse pour les patients du CHU en attente d'allogreffe avec donneur non apparenté et la gestion du fichier des donneurs de moelle pour la Lorraine (3 260 donneurs inscrits fin 1998, selon un contrat de collaboration signé entre France Greffe de Moelle et l'ETSL).

2 2.2.1.3. Le laboratoire d'immunologie cellulaire

⁴ Entretien Docteur WITZ – Service d'Hématologie CHU de Nancy – 14 juin 1999

C'est une petite structure qui intervient dans la préparation et le suivi des greffes allogéniques. Il a vocation à diagnostiquer et suivre les déficits immunitaires et à surveiller la reconstitution immunitaire des patients greffés. Il réalise l'ensemble des tests immunologiques dans des locaux correctement équipés et conformes aux règles de bonnes pratiques.

3 **2.2.1.4. Le laboratoire de thérapie cellulaire**

Il effectue les différentes phases de contrôle de qualité du greffon :

1. contrôle bactériologique
2. sérologies virales du donneur et du patient
3. numération formule sur automate
4. numérations cellulaires et test de viabilité
5. cytométrie en flux pour la quantification des CD 34+ et des populations lymphocytaires plus spécifiques pour les allogreffes
6. hématopoïèse
7. étude de la maladie résiduelle sur le greffon

Cependant, sur le plan technique, seuls les items 4 et 6 sont réalisés dans le secteur de thérapie cellulaire, par un technicien de laboratoire différent de celui qui a travaillé sur le greffon. Il n'existe pas, comme le prévoient les règles de bonnes pratiques, des secteurs individualisés et séparés de production et de contrôle de qualité.

102.2.2. Activité

L'activité de thérapie cellulaire a été mise en place à Nancy à partir de 1992 avec le support technique de l'ETSL (annexe 2). De 1992 à 1997, le nombre de greffes autologues a été multiplié par quatre et les greffes allogéniques de CSH avec donneurs non apparentés par trois. Ceci correspond à un triplement en 5 ans du nombre de recueil de CSH et de leur conservation.

L'optimisation des conditions de recueil (cellules du sang périphérique) a permis de diminuer le nombre de prélèvements nécessaires pour obtenir un greffon satisfaisant : 3,4 recueil par malade en 1994 (140/41 malades) et 2,4 en 1997 (176/72 malades), parallèlement à une stabilisation du nombre de prélèvements de cellules médullaires (33 en 1994 ; 32 en 1997) et à la mise en œuvre récente de la technique de recueil de cellules du sang placentaire⁵.

En 1997, 6 695 prélèvements de CSSP ont été réalisés en France par les 43 établissements recensés par l'Etablissement français des greffes. L'activité de ces établissements varie de 2 à 330 patients prélevés (médiane 54) et de 5 à 542 prélèvements (médiane 108). En ayant réalisé 176 prélèvements pour 72

⁵ Projet médical de la Fédération de Cancérologie du CHU de Nancy – version octobre 1998

patients, l'ETSL se place dans le quartile supérieur, ce qui lui confère une performance indiscutable. Toutefois, ces chiffres lorsqu'ils sont pondérés par le nombre d'habitants, placent l'ETSL en-dessous de la moyenne nationale.

Quant aux activités de stockage et transformation, 39 établissements sur 40 cryopréservent et stockent les produits cellulaires transformés au sein de leur unité, mais une grande hétérogénéité des activités de transformation est constatée, en fonction des sources de CSH et de l'origine autologue ou allogénique des greffons. C'est ainsi que sur 6 695 prélèvements de CSSP : 6 485 ont été congelés et 246 triés par sélection positive (soit 3,79 %). L'ETSL, ayant trié 4 prélèvements par CD34+ sur 176, il se situe dans un rapport légèrement inférieur à la moyenne nationale (2,27 %).

Ces constatations plaident en faveur de l'existence d'un plateau technique biologique performant et conforme aux règles de sécurité sanitaires rattaché au CHU de Nancy. Nous en analyserons le bien-fondé et les conséquences, mais au préalable, il convient de nous intéresser aux variables externes qui conditionnent l'activité de greffe de moelle.

2. L'ENVIRONNEMENT DE LA THERAPIE CELLULAIRE

Avant de déterminer une stratégie et les moyens à mettre en œuvre, le CHU de Nancy a l'obligation d'étudier la structure actuelle et l'évolution de son marché potentiel. Il lui faut appréhender son environnement et rechercher l'impact de certains paramètres indispensables pour identifier les évolutions internes auxquelles l'hôpital doit se livrer afin d'effectuer un emploi judicieux des ressources qui lui sont allouées.

1. MACRO-ENVIRONNEMENT

41.1. Sciences et techniques

Deux domaines sont concernés par l'innovation médicale : la technique de greffe elle-même et les manipulations du greffon.

111.1.1. Les progrès cliniques

Au décours d'une allogreffe, la réaction du greffon contre l'hôte (conflit immunologique survenant entre les cellules du greffon et les tissus du receveur) demeure la complication majeure de la greffe. Les risques immunologiques, infectieux et la toxicité générale entraînent une mortalité élevée (de 5 à 40 % selon les cas) et un risque de rechute qui varie de 10 à 30 % [4].

Depuis les premières greffes de moelle allogéniques réalisées à la fin des années soixante, se pose de manière récurrente la question du donneur, et plus généralement de la qualité du greffon. Les premières allogreffes effectuées à partir d'un frère ou d'une sœur histocompatible ont rapidement donné de bons résultats dans diverses indications malignes. Mais, comment faire en l'absence de donneur familial ? Devant la difficulté de trouver un donneur histocompatible et les limites posées par les réactions du greffon contre le receveur, il s'avérait crucial de trouver un donneur dont le groupe tissulaire soit compatible avec celui du receveur. Un tel donneur n'est trouvé dans la famille que dans 30 % des cas et la recherche de donneurs non apparentés compatibles n'est couronnée de succès que dans 40 % des cas [5]. En définitive, un nombre important de patients qui pourraient être greffés ne le sont pas, d'où la recherche de nouvelles sources de cellules hématopoïétiques.

Plusieurs réponses ont été apportées.

4

1.1.1.1. Les techniques de greffe

Dans un premier temps, le développement du don de moelle et l'interconnexion des réseaux nationaux permettent d'accéder aujourd'hui à quelque 4 millions de donneurs dans le monde [6], soit une meilleure sélectivité de donneurs compatibles.

Dans un second temps, l'autogreffe a permis l'administration d'une chimiothérapie très lourde et/ou une irradiation corporelle totale pour le traitement d'une affection tumorale sans être limité par la toxicité hématopoïétique. Tout patient pouvant par définition être son propre donneur, il n'y a pas de risque de rejet, ni de réaction de greffon contre l'hôte, et les patients peuvent donc en bénéficier jusqu'à 50-60 ans. Dans ses indications reconnues - myélomes multiples et certains lymphomes malins non hodgkiniens - l'autogreffe diminue le risque de rechute par rapport au traitement conventionnel [7]. Les risques propres à l'autogreffe de CSH sont relativement faibles, inférieurs à 5 %. Par contre, la probabilité de rechute de la maladie initiale est plus élevée qu'après allogreffe [4].

5

1.1.1.2. Les sources de cellules

Désormais, les greffes de CSH à partir du sang périphérique ou depuis peu du sang de cordon ombilical à grande concentration cellulaire, s'annoncent comme un vrai progrès, la réaction du greffon contre l'hôte semblant réduite dans les allogreffes effectuées à partir de sang de cordon ombilical, grâce à une amélioration de la tolérance immunitaire.

La greffe de cellules de sang de cordon ombilical a été pratiquée pour la première fois en 1988 à l'Hôpital Saint-Louis et en 1997 au CHU de Nancy (greffe de cellules souches issues de sang placentaire intrafamilial) puis en 1998 (greffe de cellules souches issues de sang placentaire non apparenté).

Le sang placentaire est recueilli au niveau du cordon ombilical des enfants lors de leur naissance. Il contient beaucoup moins de cellules que les greffons médullaires, mais l'immaturité des cellules lui confère des propriétés particulières. Chaque cellule peut donner dix fois plus de cellules filles que son équivalent adulte, permettant ainsi de reconstituer l'hématopoïèse sans qu'il soit besoin d'y ajouter de facteurs stimulants.

Une décennie après ce premier cas, l'expérience de ce type de transplantation reste encore limitée aux enfants en raison de la faible quantité de cellules prélevées. Se pose la question de savoir si cette technique peut être transférée à l'adulte. Environ mille greffes dans le monde ont été faites, la plupart chez des enfants et plus de la moitié en situation non apparentée. Des études statistiques européennes et américaines, il ressort une récupération hématologique plus lente que pour les greffes classiques, la nécessité de greffer des patients à un stade peu évolué de la maladie, l'incidence et la sévérité plus basses des réactions du greffon contre l'hôte.

De nombreux avantages sont escomptés de ce type de transplantation qui justifient que des efforts importants soient faits pour la constitution rapide de banques de sang de cordon. Cette question semble

en voie de résolution. L'Etablissement français du sang et l'Etablissement français des greffes viennent de lancer le réseau de banques de sang en France connectées aux banques européenne (projet Eurocord) et nord-américaine. Quatre établissements de transfusion sanguine ont été choisis pour constituer ce réseau : Besançon, Bordeaux et Paris-Hôpital Saint-Louis pour l'organisation des prélèvements en collaboration avec les maternités, la réalisation des tests biologiques en vue de qualifier ces prélèvements et les enregistrements à France-Greffe de moelle ; Annemasse pour la conservation à long terme des greffons dans l'azote liquide [8].

Parmi les autres avantages, on peut citer : la rapidité avec laquelle la greffe peut effectivement être faite dès l'instant où elle est décidée, la faiblesse des risques de transmission d'agents infectieux, la facilité de prélèvement sans conséquence pour l'enfant et la mère, le nombre important de donneurs potentiels lié à celui des naissances, des critères de compatibilité plus souples en raison de la moindre incidence et la plus faible gravité de la maladie du greffon contre l'hôte.

Cette source nouvelle et abondante de cellules aux propriétés étonnantes ouvre ainsi, avec la constitution progressive de banques, un espoir thérapeutique pour les patients atteints de pathologie hématologique grave, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes.

6 *1.1.1.3. Les indications nouvelles*

Une autre tendance vise à proposer la greffe de CSH aux patients atteints de tumeurs solides. De nombreux arguments plaident en faveur d'un traitement chimiothérapique lourd. L'intensification des doses de chimiothérapie et radiothérapie est rendue possible grâce à l'autogreffe. 4 054 greffes de tumeurs solides ont été réalisées en Europe en 1997 à titre expérimental⁶. Le service de Pneumologie du CHU de Nancy et le CLCC (Centre Alexis Vautrin) participent à des protocoles de recherche, CLEOPATRE dans le cancer bronchique et PEGASE dans le cancer du sein :

Trois essais de phase II destinés à évaluer l'intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH chez les patients atteints de cancer bronchique ont débuté en France en septembre 1998. L'objectif est de proposer dans cette pathologie gravissime (20 à 25 % de survivants à 5 ans dans les formes localisées et aucun dans les formes diffuses) une chimiothérapie intensive dont les formes d'intensification pourront être précoces, finales ou séquentielles selon les protocoles.

Il en est de même dans le programme PEGASE d'évaluation des greffes autologues dans le cancer du sein. Le protocole 04, essai randomisé de phase III chez des femmes en situation métastatique chimiosensible, a montré, sur 61 malades, que les femmes ayant eu une intensification rechutent plus tard et améliorent leur qualité de vie.

⁶ Docteur WITZ cf. supra

Il convient toutefois de signaler que trois grandes études multicentriques randomisées conduites par E.A. Stadtmauer, W. Peters et the Scandinavian Breast Cancer Study Group dans le cancer du sein ne montrent pas de différence dans la survie de patients traités par seule chimiothérapie ou chimiothérapie associée à une greffe de moelle⁷.

121.1.2. Progrès biologiques

L'évolution de la thérapie cellulaire va dans le sens d'une plus grande technicité. Dès lors, le plateau technique représente un enjeu essentiel de développement de l'activité clinique, l'objectif étant de pouvoir autoriser la pratique des thérapeutiques décrites précédemment.

La cytophérèse est apparue d'emblée plus facile à mettre en œuvre qu'un prélèvement de moelle osseuse, ne serait-ce que parce que, réalisée directement à partir du sang du patient, elle ne nécessite pas d'anesthésie générale et supprime par là-même certains risques iatrogènes. Aussi, les CSSP, par le caractère aisé de leur recueil, sont devenues la cible idéale des tentatives innovantes de manipulations cellulaires ex vivo.

L'utilisation de l'autogreffe pose un problème en cas d'hémopathie car la moelle est contaminée par des cellules tumorales résiduelles. Aussi, est-il possible de parvenir à réduire l'incidence des rechutes post-greffe en diminuant le nombre de cellules tumorales contenues dans le greffon par des techniques de "purge" ex vivo, en modulant l'immunité du patient après la greffe ou en proposant des intensifications thérapeutiques itératives avec réinjection de CSH autologues.

L'allogreffe pose, quant à elle, le problème de la réaction du greffon contre l'hôte. Aussi, pour essayer de l'éliminer, il est possible de cultiver les cellules, de les sélectionner à l'aide de facteurs de croissance par exemple et de ne réinjecter que les lymphocytes à effet antileucémique ou GVL (graft versus leukemia).

Les projets du laboratoire de thérapie cellulaire de l'ETSL sont éloquentes en la matière. Ils envisagent, si l'objectif de locaux conformes est atteint⁸, de développer des activités de niveau 3 (voire 4) de la classification de Maraninchi qui identifie 4 niveaux de technicité des procédés utilisés pour trier, sélectionner, modifier, traiter pharmacologiquement les cellules à injecter (annexe 3).

⁷ American Society of Clinical Oncology - Atlanta 15-18 mai 1999 : Abstracts 1, 2 et 3 de la session plénière

⁸ Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononuclées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques

Plusieurs projets de recherche sont en cours d'exécution et ont pu bénéficier d'une labellisation universitaire ou d'une validation scientifique auprès de sociétés savantes, telles la Société française de Greffe de moelle.

Sont ainsi étudiés⁹ :

- L'action des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre le virus d'Epstein-Barr ; il est théoriquement possible de sélectionner les lymphocytes capables d'une action spécifique anti-virale permettant de diminuer l'incidence et la gravité des conflits immunologiques induits par le virus
- L'expansion cellulaire in vivo, c'est-à-dire la possibilité d'accroître par culture le volume d'un prélèvement et de réaliser ainsi des autogreffes séquentielles
- La technique de déplétion alloréactive, qui permettrait, par enlèvement des cellules tumorales, d'affiner l'effet bénéfique des réinjections de lymphocytes en les affranchissant au maximum des risques de réaction du greffon contre l'hôte.

Pour toutes ces activités biologiques sont exigés des locaux techniques classés et des matériels homologués, avec séparation des zones de production, stockage et contrôle. Il sera indispensable d'étudier l'incidence organisationnelle et budgétaire, car ils sont un facteur déterminant de la poursuite de l'activité de thérapie cellulaire et orientent la stratégie à définir.

51.2. Configuration environnementale

Deux paramètres sont à étudier : la démographie et l'épidémiologie, car il ne saurait être question de développer outre mesure une activité médicale qui ne correspondrait à aucun besoin de population.

131.2.1. Démographie

La population lorraine, des départements de Meurthe-et-Moselle, Meuse, Moselle et Vosges augmente très faiblement. Elle comptait 2 305 726 habitants lors du recensement INSEE de 1990 (10^{ème} région française). Elle en compte 2 308 491¹⁰ aujourd'hui (+ 0,1 %). Si sa croissance est supérieure aux régions Champagne-Ardenne (- 0,5 %) et Bourgogne (0 %), elle est nettement inférieure à celles de Franche-Comté (+ 1,7 %) et surtout Alsace (+ 6,5 %).

Cependant, ces progressions sont à relativiser au regard des chiffres absolus de population, la Lorraine comptant 600 000 habitants de plus que l'Alsace (1 730 206) et le double de la Franche-Comté (1 115 876 habitants) avec des densités d'habitants/km² respectivement de 98, 196 et 68, soit une concentration de population très forte en Alsace.

⁹ Entretien Docteur Danièle Bensoussan – Laboratoire de Thérapie Cellulaire ETS de Lorraine – 29 juillet 1999

¹⁰ <http://wcatinsee.jouve.fr> – 27 juillet 1999 : recensement INSEE 1999

Alsace et Franche-Comté présentent un solde naturel positif, c'est-à-dire un nombre de naissances qui compense les décès et migrations. A contrario, une érosion démographique est observée en Lorraine depuis 1970, mais les projections de population laissent envisager deux phénomènes : une stabilisation de ce déficit et un vieillissement marqué (le plus important de France)¹¹. La structure par âge distingue une part de jeunes de moins de 30 ans relativement importante (44,5 %) et une faible représentation des personnes âgées de plus de 60 ans (17,4 %), sauf dans les départements ruraux de la Meuse et des Vosges.

Parmi les quatre départements qui composent la Lorraine (Meuse, Meurthe-et-Moselle, Moselle et Vosges), la Moselle est le département qui progresse le plus (1,1 %), notamment l'agglomération de Metz avec 199 800 habitants (+ 3,5 %) et la zone frontalière du nord-mosellan, tandis que l'agglomération de Nancy (330 000 habitants) augmente faiblement (+ 0,3 %) et que celle de Thionville (130 700 habitants) diminue (- 1,3 %). Ce développement de la Moselle est un facteur à prendre en considération. Il est une explication rationnelle à l'implantation d'un secteur de greffes autologues au CHR de Metz, comportant 4 lits à flux laminaire.

La structure démographique de la Lorraine est peu évolutive et la place toujours parmi les régions les plus peuplées de France. Ses besoins sanitaires sont réels et ce, d'autant que l'Indice Comparatif de Mortalité (ICM : rapport en pourcentage du nombre de décès observés au nombre de décès attendus, éliminant l'effet de la structure par âge lors des comparaisons entre régions) égal à 107,7 (111,6 pour les hommes et 104,1 pour les femmes) la place au 3^{ème} rang français ; Alsace et Champagne-Ardennes au 5^{ème} et 6^{ème} rang, loin devant la Bourgogne et la Franche Comté¹².

141.2.2. Epidémiologie

La région lorraine se caractérise par une surmortalité générale, dont témoigne un indice de surmortalité selon le sexe et la localisation qui souligne un nombre élevé de cancer du poumon chez l'homme et de cancer du sein chez la femme, éléments qui ne sont pas sans incidence sur les travaux de recherche engagés dans ce type de cancers (les protocoles CLEOPATRE et PEGASE incluant la greffe de CSH comme nouvelle modalité thérapeutique).

Les taux d'incidence des cancers peuvent être estimés à partir des données issues des registres des tumeurs, avec application de modèles de projection de tendances développés par le réseau FRANCIM¹³, soit 10 000 nouveaux cas de cancer par an dans la région, dont 1 280 du poumon et 1 476 du sein.

¹¹ Evolutions de structures calculées sur la base du modèle OMPHALE – Source INSEE

¹² CREDES – Indice comparatif de mortalité 1988-1990

¹³ Le cancer en France – Incidence et mortalité ; situation en 1995 – évolution entre 1975 et 1995 : La Documentation française 1998 : 182 p

Compte-tenu de la stabilité de la population, de son vieillissement, des effets des campagnes de dépistage, la progression des nouveaux cas de cancer d'ici l'an 2 000 est estimée à 15 %.

Plus spécifiquement, l'incidence des hémopathies malignes chez l'adulte et l'enfant est estimée par le réseau FRANCIM, selon la localisation tumorale :

- les taux d'incidence du lymphome malin non hodgkinien sont en augmentation régulière chez l'homme (+ 90 % entre 1975 et 1995) et chez la femme (+ 120 %), soit 6 757 nouveaux cas dénombrés en France en 1995 qui représentent 2,8 % des nouveaux cas de cancers
- les taux d'incidence du myélome multiple, après avoir augmenté entre 1975 et 1985, sont en diminution régulière chez l'homme depuis 10 ans et chez la femme depuis 15 ans, avec cependant entre 1975 et 1995 une augmentation de la mortalité. Le myélome représente 0,7 % des nouveaux cas de cancers survenus en France en 1995, soit 1 807 cas
- les taux d'incidence des leucémies diminuent depuis 1975 dans les deux sexes, tandis que la mortalité reste stable chez l'homme et serait en légère diminution chez la femme. Les leucémies sont responsables en 1995 de 3 968 cas, soit 1,7 % des nouveaux cas de cancer. Elles présentent un pic dans la petite enfance entre 0 et 4 ans, un second chez l'adulte jeune entre 20 et 24 ans. A partir de 35 ans, l'augmentation est progressive avec l'âge pour atteindre des taux élevés chez le sujet âgé, notamment à partir de 75 ans.

Selon que l'on considère les nouveaux cas de cancers attendus en Lorraine estimés à 10 000 par an, ou l'incidence sur les hémopathies malignes calculée pour 100 000 habitants, une tendance peut être formulée pour les 2 308 491 habitants de la région lorraine, à savoir :

	Tendance à partir de		Tendance à partir de l'incidence pour	
	10 000 nouveaux cas de cancers		100 000 habitants	
	Pourcentage	Nouveaux cas	Pourcentage	Nouveaux cas
Lymphome	2.8 %	280	11.6 %	270
Myélome	0.7 %	70	3.8 %	88
Leucémies	1.7 %	170	8.3 %	192
Total		520		550

Le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes attendus en Lorraine est sensiblement identique. Parmi eux 23 cas environ concerneront des enfants. Considérant les taux bruts pour 100 000

habitants déterminés en 1995 par tranche d'âge par le réseau FRANCIM, l'incidence des hémopathies malignes chez l'enfant (âgé de 0 à 18 ans) peut être estimée en Lorraine à :

- lymphome : 6 cas/280 (en France : 151/6 757 cas)
- myélome : 0 cas/70 (en France : 0/1 807 cas)
- leucémies : 17 cas/170 (en France : 401/3 968 cas)

Les données issues du Registre lorrain des cancers de l'enfant qui identifient 70 à 80 nouveaux cas par an d'enfants (âgés de 0 à 18 ans) atteints de cancer pris en charge en région Lorraine corroborent les tendances évoquées ci-dessus, avec 30 % d'hémopathies (23 cas) et 70 % de tumeurs solides. Ceci correspond au nombre attendu pour la population drainée, dont 20 % proviennent hors de la région.

61.3. Cadre réglementaire

La politique de santé est un facteur qui influence profondément l'activité de thérapie cellulaire, tant sur le plan clinique que biologique. Son étude peut être envisagée à travers deux paramètres : la planification sanitaire qui encadre le volume et la répartition géographique des activités de greffe et la sécurité sanitaire qui en conditionne l'exercice, et notamment celle de la transfusion sanguine.

151.3.1. Planification sanitaire

Les sites agréés sont peu nombreux. Seuls 28 établissements français sont autorisés à pratiquer la greffe allogénique. Cinq CHU n'ont jamais été agréés, parmi lesquels deux se situent dans l'Est de la France : Dijon et Reims.

La politique de planification définie par le Ministère de la Santé a conféré un avantage certain aux centres pilotes définis par la Commission nationale de la Greffe de Moelle. Les missions de cette commission, créée par arrêté du 30 décembre 1982, étaient de susciter et étudier les mesures destinées à organiser les greffes de moelle osseuse, donner un avis sur le choix des unités fonctionnelles où les greffes sont pratiquées et sur les moyens mis en œuvre et les résultats obtenus, encourager l'activité de ces centres en leur allouant des moyens spécifiques.

Cinq centres pilotes sont retenus initialement (trois en région parisienne, un à Lyon et un à Marseille). Par circulaire du 9 juillet 1987, la Commission agréée 8 centres pilotes parmi lesquels le CHU de Besançon et 17 centres dont le niveau d'activité a été reconnu satisfaisant et justifie qu'un effort particulier soit consenti pour soutenir leur développement, notamment les CHU de Nancy et Strasbourg, sachant toutefois que le CHU de Nancy figurait dans la liste initiale établie le 15 juin 1985.

Contrairement aux modalités de planification sanitaire de la loi hospitalière du 31 décembre 1970 qui privilégie le recours aux indices de la carte sanitaire établis selon un plan quinquennal, le décret n° 88-450 du 22 avril 1988 soumet l'activité de transplantation à une procédure d'autorisation destinée à

favoriser la rationalisation de l'activité de greffe. Les établissements sont agréés pour pratiquer des greffes en fonction des besoins de la population d'une part, et en fonction de la qualité de leur plateau technique, de la compétence et de l'expérience de leurs équipes d'autre part. C'est ainsi que ce décret interdit à tout service hospitalier n'ayant pas commencé un programme de greffes de moelle à cette date de pratiquer cette activité sans autorisation ministérielle. Ce principe est toujours d'actualité, puisque toute nouvelle demande d'autorisation d'activité d'allogreffe par les autorités de tutelles demeure irrecevable en 1999¹⁴.

Enfin, une circulaire de Madame BARZACH, Ministre de la Santé, du 9 juillet 1987 précisait que seules *"les équipes reconnues par la communauté médicale et ayant déjà fait preuve de la qualité de leurs interventions, disposeront prioritairement des moyens qui leur sont nécessaires pour maintenir et développer un niveau régulier d'activité"*. Notons que ces propos tenus dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé équivalaient dans les faits à une absence d'attribution de moyens aux équipes non prioritaires.

Le CHU de Nancy a été reconduit dans sa fonction de centre spécialisé pour la greffe allogénique le 7 décembre 1992. La durée de validité de l'autorisation ministérielle relative à l'activité de greffe de moelle osseuse (art. R 712-2) a été fixée à 5 ans par décret¹⁵. Toutefois, la circulaire du 2 avril 1996¹⁶ rappelle que les autorisations délivrées avant la date de publication du décret n° 93-407 n'ont pas lieu d'être renouvelées tant que les nouveaux décrets prévus à l'article 25 de la loi n° 91-748 du 31 juillet 1991, fixant notamment les nouvelles normes techniques de fonctionnement de ces activités, ne sont pas parus.

En l'absence de nouveaux textes réglementaires, le CHU n'a pas eu à solliciter le renouvellement de son autorisation. Cependant, la loi du 1^{er} juillet 1998 modifie le régime des activités de prélèvement et d'administration des cellules destinées à la thérapie cellulaire en distinguant les activités de prélèvement autologue des activités de prélèvement allogénique¹⁷. L'article 676-6 du Code de la santé publique précise que : *"constituent des activités de soins au sens de l'article L 712-2 la décision thérapeutique préparatoire à une thérapie génique ou cellulaire, le prélèvement autologue de cellules y destinées et l'administration des produits de thérapie génique et cellulaire. Ces activités ne peuvent être réalisées que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine autorisés par l'agence régionale de l'hospitalisation... Les établissements visés au présent article doivent respecter les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé..."*.

¹⁴ Arrêtés du 11 juin 1999 relatifs aux bilans de la carte sanitaire de certaines installations ou activités de soins dont les besoins sont mesurés par un indice et pris pour l'application de l'article R 712-39-1 du Code de la Santé publique

¹⁵ Décret n° 93-407 du 13 mars 1993 relatif à la durée de validité des autorisations mentionnées à l'article L 712-8 du Code de la Santé publique

¹⁶ Circulaire DGS/DH/96 n° 235 du 2 avril 1996 relative aux objectifs prioritaires pour 1996 dans le domaine des activités de greffes d'organes, de tissus et cellules du corps humain

¹⁷ Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre social modifiée par la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998

La compétence d'autorisation de droit commun est confiée à l'Agence régionale d'hospitalisation conformément à l'ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996. Mais certaines activités, dont la liste sera fixée ultérieurement par décret (non paru à ce jour) seront soumises à autorisation du ministre chargé de la santé. La loi prévoit que seront également définies par décret en Conseil d'Etat, les conditions techniques, sanitaires et médicales qu'auront à remplir les établissements de santé pour pouvoir être autorisés à effectuer des prélèvements en vue de don de cellules destinées à des thérapies géniques ou cellulaires (article L 676-7 du CSP).

Un arrêté du 16 décembre 1998¹⁸ permet d'ores et déjà de fixer les conditions de prélèvement, conservation, transformation et transport des produits cellulaires issus du corps humain, l'objectif avancé étant de mettre en œuvre un système d'assurance de la qualité apportant un maximum de garanties à toutes les phases opérationnelles. La publication récente de ces textes augure d'un mouvement lié aux problématiques de sécurité sanitaire, dont nous pouvons supposer qu'il devrait s'amplifier prochainement et conduire à des normes strictes d'autorisation des activités cliniques de greffe.

161.3.2. Sécurité sanitaire

Le drame du "sang contaminé" a été à l'origine d'une profonde transformation des modes d'intervention de l'Etat dans le domaine de la santé. Le rôle des administrations centrales a été remis en cause et depuis 1993 un nouveau dispositif apparaît sous la forme "d'autorités sanitaires déléguées" :

- Agence du Médicament (loi du 4 janvier 1993)
- Agence française du sang (loi du 4 janvier 1993)
- Etablissement français des greffes (loi du 18 janvier 1994).

Cette mutation répond principalement au souci d'introduire en France une politique sanitaire adaptée au concept de santé publique, chaque agence ayant à concourir à l'élaboration de normes et protocoles visant à affirmer des principes éthiques et une meilleure sécurité des personnes. Cet ensemble souffre néanmoins d'un défaut de cohérence et d'un cloisonnement excessif des responsabilités et prérogatives, d'où la nécessité de réorganiser le dispositif en réduisant le nombre de structures de décision et de contrôle, et surtout en le décloisonnant.

7 **1.3.2.1. Le système de sécurité sanitaire**

La loi du 1^{er} juillet 1998¹⁹ donne corps aux volontés déclarées et structure le système de sécurité sanitaire par la création de deux agences opérationnelles de sécurité des produits de santé et alimentaires et la mise en œuvre d'un dispositif de veille et de coordination. Elle met fin par ailleurs au conflit de compétences exercé par ces agences, conflit entretenu par la divergence d'opinions sur l'adoption d'une

¹⁸ Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononuclées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques

¹⁹ Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire des produits destinés à l'homme

qualification des produits de thérapie cellulaire (sang, cellules ou organes ?) et par voie de conséquence, sur l'organe administratif d'autorisation et de contrôle de ces produits.

Afin de contrôler l'activité de transplantation d'organes, de cellules et tissus, lui assurer transparence, rationalisation et sécurité, les pouvoirs publics français sont entrés depuis 1992 dans une logique de planification et d'encadrement en confiant à l'Etablissement français des Greffes (EFG) une gestion publique monopolistique de la transplantation.

La loi du 24 juillet 1994²⁰ fixe les règles relatives au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain. Les organes sur personne décédée peuvent être prélevés dans tous les types d'établissements afin de garantir l'offre maximale, mais les prélèvements en vue de greffe allogénique ne sont effectués que dans certains établissements publics autorisés par le ministre de la Santé après avis de l'EFG.

Un décret du 1^{er} avril 1997²¹ précise les conditions techniques en terme de personnel, d'équipement minimum et de bonnes pratiques dans lesquelles les établissements de santé sont autorisés à effectuer des prélèvements d'organes et de tissus à des fins thérapeutiques, notamment les activités de prélèvement sur personne vivante (art. R 671-10). Demeurent cependant exclues de toute autorisation administrative les activités de prélèvement réalisés en vue d'une autogreffe qui peuvent continuer à s'exercer dans l'attente de dispositions réglementaires spécifiques²².

Il est à noter que, comme l'offre, la demande n'est pas libre. Elle implique le passage par l'inscription sur liste nationale d'attente qui détermine la qualité juridique du receveur. L'EFG a la responsabilité de la gestion de la liste et de l'attribution des greffons, prélevés en France ou à l'étranger.

8 *1.3.2.2. Les produits cellulaires*

Cependant, la compétence de l'EFG est contestée car, techniquement, les cellules humaines prélevées et manipulées se situent à la frontière des greffons (que la loi assimile à un organe), des produits de transfusion sanguine et des produits à usage thérapeutique dont le médicament est la forme dominante.

La loi de bioéthique²³ de 1994 s'était refusée à trancher de façon définitive le statut juridique des produits cellulaires utilisables à des fins thérapeutiques. Fin 1995 cependant, le sénateur C. Huriet²⁴, suite à l'audition de nombreuses personnalités impliquées dans ce domaine, proposait de réunir sous un statut commun de "médicament" tous les produits de thérapie cellulaire et génique. Cette assimilation a pour

²⁰ Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain

²¹ Décret n° 97-306 du 1^{er} avril 1997 relatif aux conditions d'autorisation des établissements de santé effectuant des prélèvements d'organes et de tissus à des fins thérapeutiques

²² Circulaire DGS/DH/SQ4 n° 97-425 du 17 juin 1997 relative aux procédures d'autorisation des établissements de santé effectuant des prélèvements d'organes et de tissus d'origine humaine à des fins thérapeutiques

²³ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain

²⁴ In : Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapies géniques et cellulaire – Les rapports du Sénat 1995-96 ; n° 53 : 316 p

intérêt de conditionner l'application du droit du médicament, et de garantir la sécurité sanitaire en le plaçant sous une seule instance de régulation et de contrôle : l'Agence du Médicament, et en l'obligeant à se conformer aux prescriptions du Code de la Santé Publique (CSP) couvrant toutes les phases, de la fabrication à l'administration au malade. Néanmoins, le législateur a été amené à modifier la loi n° 94-653, mais a en définitive préféré à l'assimilation au médicament la création d'une nouvelle catégorie "produits biologiques à effet thérapeutique" qui incluent les organes, tissus et cellules modifiés²⁵. Ce statut hybride résulte avant tout de l'absence d'un consensus implicite sur le débouché final de ces processus et de leur intérêt thérapeutique réel.

La loi du 1^{er} juillet 1998 supprime la distinction faite auparavant entre les produits cellulaires constituant des produits biologiques à effet thérapeutique, les médicaments ou autres. Le pouvoir d'autorisation appartient désormais à la nouvelle Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSPS). Cette agence reprend les prérogatives octroyées à l'Agence du médicament, qu'elle englobe en son sein, pour les étendre à tous les produits de santé au sens large. Lui sont également transférées les missions de contrôle dévolues antérieurement à l'Agence française du sang et à l'Etablissement français des greffes, mettant fin ainsi à la juxtaposition d'agences dont l'organisation verticale ne permettait pas de couvrir l'ensemble des produits, notamment des nouvelles générations de produits ne correspondant pas aux distinctions traditionnelles et échappant ainsi à tout dispositif d'encadrement.

Alors que l'Agence du Médicament voyait son champ d'activité limité aux seuls médicaments, la nouvelle AFSSPS devient une instance d'évaluation et de contrôle sanitaire des produits de santé, parmi lesquels sont répertoriés les produits de thérapie génique et cellulaire. L'Agence peut procéder aux expertises scientifiques et contrôles techniques de ces produits et des activités afférentes, rassembler toutes les données techniques et scientifiques nécessaires à l'exercice de ses missions, apporter au ministère chargé de la Santé l'expertise qui lui est nécessaire et participer à la préparation des textes concernant les produits de santé. Aussi peut-elle suspendre les essais, l'utilisation, la prescription, la délivrance ou l'administration de tout produit soupçonné de présenter un danger pour la santé humaine.

²⁵ Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire

9

1.3.2.3. L'organisation de la transfusion sanguine

Tirant les conséquences du transfert à l'AFSSPS du contrôle sanitaire des produits sanguins labiles, certaines dispositions de la loi du 1^{er} juillet 1998 réorganisent en profondeur la transfusion sanguine autour d'un établissement unique : l'Etablissement français du sang (EFS) qui se substituera à l'Agence française du sang le 1^{er} janvier 2000.

Etablissement public de l'Etat, ce dernier devient un opérateur unique sur l'ensemble du territoire national, les ETS existants perdant leurs statuts et leur autonomie pour devenir des établissements locaux de l'EFS à cette date. Dans son article 18, la loi précise également que seront transférées à son profit l'ensemble des activités exercées par les ETS.

Aussi, les activités de l'ETS de Lorraine doivent-elles être transférées à l'EFS. Si le principe posé par la loi ne pose pas de problème d'interprétation pour les activités relevant exclusivement de la transfusion sanguine, il n'en est pas de même pour les activités exercées à titre accessoire par l'ETSL, c'est-à-dire les activités de thérapie cellulaire, histocompatibilité, d'hémaphérèse clinique et de biologie des greffes intimement liées à l'activité clinique de greffe de moelle.

Sur le plan national existe un manque d'homogénéité des activités connexes. Elles peuvent être très différentes d'un établissement à l'autre. Aussi, les pouvoirs publics manifestent une certaine défiance à l'égard des établissements de santé qui souhaitent s'approprier celles-ci. La loi ne renvoyant à aucune disposition réglementaire, c'est par voie de circulaire²⁶ que sont précisées les modalités de mise en œuvre. Elle indique aux autorités de tutelle qu'elles doivent *"veiller à ce qu'il ne soit procédé à aucun transfert unilatéral d'activités entre ETS et établissements hospitaliers. Les transferts éventuels qui s'avèreraient nécessaires devront résulter d'une négociation entre partenaires hospitaliers et transfusionnels qui concourent au bon fonctionnement d'un même service public et soucieux de mettre en place une organisation optimale au service des patients"*.

Après avoir décrit les variables qui conditionnent le macro-environnement de la thérapie cellulaire, nous allons aborder celles qui peuvent influencer son micro-environnement.

2. MICRO-ENVIRONNEMENT

L'environnement hospitalier est caractérisé par la présence de partenaires et concurrents, avec l'ambiguïté d'être parfois l'un ou l'autre selon les circonstances.

²⁶ Circulaire DGS/DH/AFS n° 99-140 du 5 mars 1999 relative aux transferts d'activités entre Hôpitaux et Etablissements de Transfusion Sanguine

Nous nous attacherons à identifier les comportements des services d'onco-hématologie de l'Est de la France. Ces unités appartiennent toutes à des établissements de santé publics, car l'activité de greffe, sophistiquée et coûteuse, n'intéresse pas a priori le secteur privé. Tous ces services exécutent des autogreffes, mais seuls les services de Médecine Infantile 2 du CHU de Nancy et les CHU de Besançon et Strasbourg sont autorisés à pratiquer des allogreffes. Il en est de même pour le plateau biologique de thérapie cellulaire attaché soit à un CHU, soit à l'Etablissement de Transfusion de la région.

72.1. Le partenariat

Il peut se définir à partir des relations qui s'exercent avec les médecins prescripteurs, les unités spécialisées en onco-hématologie, les CHU parfois.

172.1.1. Prescripteurs

Nous ne disposons pas d'informations précises à l'égard des médecins prescripteurs. Le plus souvent ils appartiennent à des réseaux informels, amicaux ou professionnels, de nature variée. Le CHU de Nancy détient une situation monopolistique en Lorraine. En dehors de sa notoriété et technicité, il dispose d'un atout essentiel qui est celui de former la quasi totalité des médecins installés dans la région. S'instaure dès lors une incitation à adresser les patients aux équipes universitaires connues.

En pratique, les malades sont adressés directement au CHU de Nancy ou transférés des différents services d'oncologie lorrains. Leur origine géographique au cours des trois dernières années est relativement stable (annexe 4). Elle démontre l'existence de ces réseaux informels. La diminution des malades en provenance de la Moselle (57) s'explique quant à elle par l'officialisation d'un centre de greffes autologues dans ce département en 1998.

Au total, sont issus de départements non lorrains 8 patients sur les 59 (9,34 %) qui ont bénéficié d'une greffe autologue en 1998, 7 patients sur les 27 (23,33 %) qui ont bénéficié d'une greffe allogénique, ce second chiffre s'expliquant par l'existence du seul centre nancéien de Lorraine et les relations privilégiées entretenues avec le service de pédiatrie du CHU de Dijon.

182.1.2. Relations CHU-CH

En Lorraine, seuls le CHU de Nancy et le CHR de Metz-Thionville réalisent des autogreffes, l'Hôpital Sainte-Blandine de Metz en ayant abandonné la pratique dans le cadre d'un partenariat engagé avec le CHR.

Ces établissements ne peuvent être observés en tant que concurrents bien qu'exerçant une activité de greffe autologue quasi identique à celle du CHU, car ils répondent à un besoin sanitaire confirmé par le découpage de la nouvelle carte sanitaire de Lorraine arrêtée le 21 août 1998. L'évolution des voies de communication et l'amélioration du réseau autoroutier déterminent des flux de population vers les deux grandes agglomérations de la région que sont Metz et Nancy.

Depuis plusieurs années s'exerce un partenariat entre les deux établissements avec des consultations avancées exercées par les hématologues nancéiens, des réunions médicales communes, partenariat renforcé par la nomination récente à Metz d'un médecin formé à Nancy et l'ouverture d'un secteur protégé de 4 chambres dans le service de Médecine A-Hématologie du CHR de Metz-Thionville le 25 novembre 1998 qui permet d'accueillir certains patients.

Ce partenariat est par ailleurs exclusif pour les activités de greffe allogénique, de greffe chez l'enfant et pour toutes les activités biologiques.

192.1.3. Relations inter-CHU

Elles s'exercent de manière informelle. La prise en charge des hémopathies et des tumeurs solides ne peut s'envisager sans une mise en commun des savoirs. Les thérapeutiques relèvent en grande part du domaine de la recherche. Cela a pour conséquence d'unifier les pratiques et d'offrir aux patients des modèles thérapeutiques codifiés. En dehors de quelques équipes très novatrices (Professeur GORIN – Hôpital Saint-Antoine ; Professeur HERVE – CHU de Besançon) qui expérimentent des techniques originales sur de petites séries de malades, la majorité des onco-hématologues appliquent des schémas thérapeutiques validés dans le cadre de protocoles nationaux (GELAM, GOELAM...) ou internationaux multicentriques. Les traitements proposés aux CHU de Dijon, Nancy, Reims ou Strasbourg ne diffèrent guère a priori, leurs unités d'hématologie travaillant en complémentarité. Or, nous verrons plus loin que le recrutement des patients n'est pas proportionnel à la population des régions concernées par ces établissements.

La nature des relations établies entre les CHU de l'Est de la France pourrait toutefois évoluer sous l'influence du développement de techniques biologiques de thérapie cellulaire, en particulier les activités de niveau 3 et 4 qui n'ont pas vocation à être exercées dans tous les établissements car elles sont encore au stade de la recherche.

L'intérêt réciproque de ces différents acteurs est d'entretenir une relation qui leur permet d'engager des projets de développement par un accès plus direct aux évolutions technologiques. En réalité, malgré une coopération médicale certaine, les enjeux scientifiques et économiques sont tels qu'ils sous-tendent une concurrence entre médecins et établissements.

82.2. La concurrence

Une réelle concurrence est à craindre en provenance des autres CHU de l'Est de la France comme le souligne l'activité (annexe 5). Les CHU de Besançon, Dijon, Nancy et Strasbourg réalisent entre 50 et 70 autogreffes par an (30 seulement pour le CHU de Reims) et 16 à 33 allogreffes, le CHU de Nancy affichant l'activité la plus faible pour cette dernière.

202.2.1. L'autogreffe

Ce qui prévaut dans les gros CH, vaut également pour les CHU. La pratique simplifiée de l'autogreffe permet à tous les établissements de la réaliser en nombre égal. Une analyse plus fine, fondée sur le ratio greffes/population tend à démentir cette assertion, ce dernier n'étant guère favorable à la Lorraine. C'est ainsi qu'en 1997 sont dénombrés :

- Alsace :	85/1 730 206	4,91 ⁻⁵
- Bourgogne :	68/1 609 152	4,22 ⁻⁵
- Champagne-Ardenne :	33/1 341 749	2,46 ⁻⁵
- Franche-Comté :	52/1 115 876	4,66 ⁻⁵
- Lorraine	61/2 308 491	2,64 ⁻⁵

S'il est possible d'évoquer les fuites de patients bien connues de la Champagne-Ardenne vers la région parisienne favorisée par la proximité de la capitale, le faible ratio de la Lorraine est plus difficile à expliquer et seules des hypothèses peuvent être émises. Une fuite de patients de l'Est mosellan et du Sud-Est vosgien vers Strasbourg est possible, mais il convient de s'interroger sur la pratique médicale qui diffère peut-être en Lorraine, avec un recours moindre à la greffe, notamment dans la maladie cancéreuse. 11 autogreffes pour tumeur solide ont été réalisées à Nancy en 1997 sur 56, soit 12,5 % tandis que l'Etablissement français des Greffes en dénombre une proportion de 25 % en France. Les résultats peu probants des recherches conduites en ce domaine peuvent constituer un élément de réponse, sachant que le Professeur CONROY en limite l'usage aux seuls patients inclus dans des protocoles de recherche multicentriques²⁷. D'autres évolutions ont pu également pu influencer l'activité nancéenne :

- des travaux réalisés en secteur protégé ont conduit à transférer quelques patients vers d'autres centres greffeurs ;
- des incertitudes ont pesé et pèsent sur l'organisation de l'établissement : un projet d'établissement non finalisé à ce jour, un changement de direction intervenu en mars 1999 et un éventuel transfert des activités connexes de l'ETSL ;
- une équipe médicale peu étoffée dont certains de ses membres sont en formation à l'étranger peut également induire une activité plus faible...
- un plateau biologique insuffisamment structuré et adapté aux contraintes sécuritaires peut freiner le développement de techniques innovantes...

Ce ne sont que des hypothèses qu'il conviendrait d'approfondir.

²⁷ Entretien Professeur CONROY - bi-appartenant CHU de Nancy/Centre de Lutte contre le Cancer Alexis Vautrin - 9 septembre 1999

212.2.2. Les allogreffes

La technique d'allogreffe et la prise en charge des enfants requièrent des équipes spécialisées et des plateaux techniques performants. De fait, seuls quelques unités sont autorisées par la tutelle. C'est ainsi que pour l'Est de la France, les CHU de Reims et Dijon pratiquent l'autogreffe en grand nombre, mais aucune allogreffe. Aussi, les patients des régions non pourvues sont adressés vers les centres autorisés en fonction des relations médicales entretenues par les équipes.

Le centre nancéien dispose toutefois du plus faible taux de pratique, accentué par le plus faible ratio greffe/population. Aucune explication rationnelle ne peut être formulée, sachant que le CHU a recruté 7 patients sur 27 au-delà de la Lorraine. Nous constatons le même phénomène au CHU de Besançon : près de la moitié des patients bénéficiant d'une allogreffe résident hors de la région (16/35 en 1998) et sont majoritairement des adultes (32 adultes/35)²⁸ contrairement à Nancy.

Considérant les 20 enfants greffés à Nancy en 1998 (7 autogreffes-35 %, 13 allogreffes-65 %) et les 23 cas attendus en Lorraine selon les projections épidémiologiques, le CHU semble recruter la quasi totalité des hémopathies de l'enfant, ce qui n'est pas surprenant, ce service étant considéré comme le référent pédiatrique en la matière.

Ces propos sont à compléter. Nous notons une augmentation de l'activité d'allogreffes dans tous les centres greffeurs en 1998, passant de 17 à 27 à Nancy, 28 à 35 à Besançon et 22 à 31 à Strasbourg²⁹.

En fait, le déficit d'activité concerne prioritairement les patients adultes. Considérant les 500 cas d'hémopathies malignes attendus chez les adultes lorrains et les 50 autogreffes et 10 allogreffes réalisées en 1998 au CHU, le pourcentage de patients greffés à Nancy est de l'ordre de 12 %. Tous les patients n'y sont pas accueillis, mais parmi ceux-ci, tous ne sont pas greffés pour des raisons diverses (âge, pathologie présentée...).

Il nous est impossible d'affiner ces remarques par les données du PMSI, ni de comparer les établissements. Les résumés standard de sortie (RSS) identifiés au sein des différents Groupes Homogènes de Malades (GHM) ne permettant pas de croiser statistiquement le nombre de patients porteurs d'une pathologie donnée et le nombre de patients greffés, aucune distinction n'étant opérée par ailleurs au sein du GHM 584 (greffe de moelle) entre autogreffe, allogreffe et cytophérèse. C'est ainsi que 88 RSS sont recensés à Nancy en hématologie adultes et 44 en Médecine infantile 2 dans ce GHM, soit 132 RSS pour 90 greffes effectives³⁰. La différence entre ces deux chiffres provient-elle du décompte des cytophérèses dans les RSS, sachant que si cet acte a été réalisé en ambulatoire, il devrait être – en théorie

²⁸ Rapport de gestion 1998 – CHU de Besançon

²⁹ Rapports de gestion 1998 des CHU de Nancy, Besançon et Strasbourg

³⁰ Projet médical de la Fédération de Cancérologie – juin 1999 : p 259 et Rapport de gestion 1998/Analyse PMSI – CHU de Nancy

- classé dans le nouveau GHM 827 ? Nous ne sommes pas en mesure de l'affirmer sans une analyse plus approfondie³¹.

Ces variables internes et externes, une fois définies, il importe d'en analyser les interactions. Aussi proposons-nous d'étudier le système existant et les enjeux à maîtriser, avant de déterminer la stratégie à adopter.

³¹ Entretien Professeur KOHLER - Département d'Information Médicale du CHU de Nancy - 13 juillet 1999

Deuxième partie

**Réflexions sur le devenir
de la thérapie cellulaire
au CHU de Nancy**

1. EVALUATION ET POTENTIALITES DE DEVELOPPEMENT

En disposant d'une spécialité médicale originale et performante - l'onco-hématologie - , le CHU de Nancy est naturellement enclin à accroître ses compétences par la maîtrise de la totalité des phases de l'acte médical de thérapie cellulaire. Activité innovante, coûteuse, hautement technique, elle peut toutefois s'envisager dans des conditions financières acceptables. Mais cette première approche ne dispense pas la Direction de l'Etablissement d'une réflexion plus approfondie. Le développement d'une thérapie innovante pose la question de sa légitimité au sein de l'organisation médicale. Aussi convient-il d'en évaluer les potentialités et d'en définir les enjeux. Il importe de repérer parmi toutes les informations précitées, celles qui peuvent jouer un rôle fondamental et influencer le devenir de la thérapie cellulaire à Nancy. Elles sont le préalable indispensable à une démarche prospective en permettant de visualiser les séquences logiques d'événements possibles.

1. ANALYSE STRUCTURELLE

L'analyse structurelle est une condition indispensable à toute démarche prospective, car avant de bâtir des scénarios, elle permet de s'interroger sur les hypothèses qui permettront de les différencier. Théoriquement, elle repose sur une étude relativement longue (6 à 8 mois) menée par un groupe de réflexion. Conduire seule ce type d'analyse peut susciter des critiques légitimes. Cependant, les tendances exprimées tendent à refléter, autant que faire se peut, les interviews menées auprès des personnes concernées par la thérapie cellulaire, bien que non départies d'une interprétation personnelle. En fait, l'intérêt de cette approche est d'initier un processus de réflexion destiné à clarifier la problématique étudiée, en réduisant la complexité du système aux relations essentielles, même si cet outil assez lourd aboutit le plus souvent à des résultats, a priori, évidents.

Ce travail est conduit selon la "méthode de hiérarchisation des éléments d'un système"³² de Michel GODET à partir d'une matrice à double entrée qui permet d'en exprimer les interrelations. L'intensité des paramètres sera modulée à partir d'une échelle variant de 0 à 4 afin de refléter l'impact d'une variable sur l'autre (annexe 6).

³² F. ROUBELAT : L'analyse structurelle – In : La prospective : pratiques et méthodes ; F. Hatem, B. Cazes et F. Roubelat, Economica 1993 : p 251-264

91.1. Les variables clés

La recherche des variables clés doit permettre d'identifier les priorités sur lesquelles devra être menée la réflexion prospective. Le degré d'implication des variables sera apprécié à partir de deux indicateurs : l'influence et la dépendance, le premier étant un facteur d'évolution important du système, et à l'inverse, le second rendra compte de la réaction de la variable aux changements du système

221.1.1. Les variables influentes

Parmi les variables qui peuvent influencer le devenir de la thérapie cellulaire au CHU de Nancy, nous avons identifié par ordre croissant : les progrès attendus en clinique, l'activité biologique existante, l'épidémiologie, la planification et la sécurité sanitaire, les modifications de l'organisation de la transfusion sanguine, la capacité des autres CHU de l'Est de la France à drainer une clientèle et les progrès biologiques.

La démographie a un impact modéré car elle est relativement stable. L'épidémiologie est plus discriminante, en ce sens qu'avec un nombre croissant de cancers, elle augmente le possible recours à la greffe de moelle, mais cette variable vaut à l'identique pour les autres centres greffeurs. La planification et la sécurité sanitaire ont un impact qui s'applique à tous les établissements existants, puisque comme nous l'avons vu aucun nouveau centre ne devrait être autorisé à pratiquer la greffe et que les règles de bonnes pratiques s'imposent à tous ceux qui exercent déjà une activité biologique.

Enfin, il est essentiel de noter la synergie qui s'opère entre les variables particulièrement influentes, qui deviennent à la fois dépendantes. Les progrès biologiques et l'organisation de la transfusion sanguine déterminent pleinement les progrès cliniques, et par conséquent le devenir de la thérapie cellulaire au CHU de Nancy. L'enjeu est pourtant différent pour les autres centres qui sont moins affectés que l'activité nancéenne par l'éventuel transfert des laboratoires de thérapie cellulaire à l'Etablissement français du sang : soit, ces laboratoires appartiennent déjà au CHU et n'ont pas à faire l'objet d'une négociation, soit comme à Besançon, leur contrôle par l'EFS ne pose aucune difficulté. Ce centre est reconnu comme étant hautement qualifié, dispose de locaux conformes aux normes sanitaires. Il est, de plus, dirigé par le Professeur HERVE, chef de service pionnier en ce domaine et appartenant de surcroît au conseil scientifique de l'Agence française du Sang. Aucune incertitude ne vient donc grever la pérennité de la thérapie cellulaire à Besançon, ce qui en fait un concurrent par excellence que Nancy ne doit pas négliger.

231.1.2. Les variables dépendantes

L'analyse des variables fortement dépendantes distingue deux groupes. Un premier ensemble composé du comportement des médecins prescripteurs, du CHR de Metz-Thionville et de l'organisation

de l'activité clinique nancéienne, est conditionné par l'influence des variables précitées. Il constitue un élément primordial de notre réflexion. Le second ensemble, comme nous venons de l'étudier, regroupe les variables fortement influentes qui exercent une relation de dépendance les unes sur les autres.

C'est ainsi que l'activité biologique, les progrès attendus en ce domaine et l'organisation de la transfusion sanguine qui peut en découler, conditionnent l'activité clinique tant du CHR de Metz que celle du CHU de Nancy. Or, l'activité clinique existante ou à venir est un segment essentiel pour ces deux établissements qui lui allouent des ressources depuis plusieurs années, ont recruté des médecins et personnels soignants pour la faire fonctionner, et lui ont consacré de nombreux travaux, avec notamment l'installation ou la réfection de chambres à air filtré et flux laminaires dédiées à l'activité spécifique de greffe.

L'impact de ces variables est loin d'être neutre, c'est pourquoi toute action menée sur l'une d'entre elles peut modifier profondément le devenir de la thérapie cellulaire. Il convient d'en mesurer les conséquences, qui peuvent être à l'origine d'une rupture dans le déroulement du processus actuel. Dans quelles conditions une activité clinique de greffe peut-elle perdurer si les laboratoires de thérapie cellulaire sont maintenus en l'état ? transférés au CHU ? transférés à l'EFS ? Mais ces variables motrices ne sont pas autonomes. Elles dépendent elles-mêmes fortement d'enjeux sous-jacents et de stratégies d'acteurs, c'est-à-dire des personnes détenant une forme de pouvoir sur les évolutions futures.

101.2. Les enjeux de la thérapie cellulaire

Le domaine de la recherche en onco-hématologie est très actif, ce qui explique la variation du nombre de patients greffés chaque année. De nouvelles indications apparaissent, d'autres au contraire ont démontré l'inefficacité de la greffe. Les résultats des protocoles de recherche ont une forte incidence sur l'activité des services. Ils peuvent multiplier ou diviser par deux le nombre de greffes, dès lors qu'ils préconisent une, voire plusieurs greffes pour enrayer une pathologie.

241.2.1. Les enjeux fonctionnels

Aujourd'hui, les cinétiques de greffe (intensité, délai, qualité des cellules réinjectées) ont une importance considérable car elles conditionnent la durée d'aplasie, le risque infectieux, la durée d'hospitalisation en particulier en secteur stérile, et le coût du traitement. Elles dépendent de très nombreux facteurs, notamment le diagnostic sous-jacent, la concentration et la qualité des cellules souches prélevées puis administrées, en partie liées aux chimiothérapies antérieurement reçues, la qualité de la cryopréservation, la toxicité éventuelle du traitement in vitro, ainsi que d'autres éléments difficiles à maîtriser, tels que par exemple la survenue d'une infection virale au cours de la greffe [9].

Ces techniques vont modifier le séquençage et réduire la toxicité des traitements myéloablatifs, et en conséquence pouvoir être proposés à des patients fragilisés ou âgés et permettre de diminuer le

nombre de décès de ces patients, jusqu'alors proportionnel à l'âge (2-3 % chez l'enfant, 40 % chez l'adulte de plus de 50 ans)³³.

A titre d'exemple, on ne greffait pratiquement aucun patient atteint de myélome au début des années 1990. On en a greffé 2 200 en Europe en 1997³⁴. Le myélome est une pathologie qui touche essentiellement le sujet âgé. Or, le recours au prélèvement de CSSP est moins traumatique que le prélèvement de moelle osseuse. Il dispense le patient d'une anesthésie générale. Il diminue la durée d'aplasie qui passe d'environ 20-30 jours à 10-15 jours, d'où une plus faible toxicité thérapeutique. Ces facteurs combinés permettent ainsi de reculer la limite d'âge et de proposer une greffe à des patients atteints de myélome de plus de 60 ans.

De fait, des modifications de l'organisation clinique et biologique sous-tendent ces enjeux.

10 *1.2.1.1. Organisation clinique*

Une unité de greffe de moelle osseuse comporte à ce jour des chambres stériles où l'air est filtré et constamment renouvelé, des chambres non stériles où sont reçus les convalescents. Demain, ce modèle sera bouleversé par les technologies émergentes et le recours aux alternatives à l'hospitalisation. Il sera possible de réduire le nombre de chambres protégées par une rotation plus rapide des malades. Le traitement des greffons transforme la délivrance des soins, nécessitant leur exécution dans des délais très courts, de manière précise, efficace et rigoureuse, requérant une grande disponibilité des équipes et des locaux d'accueil, dans un contexte de sécurité absolue. Il facilite le retour précoce du patient à domicile en raison de durées d'aplasie réduites de moitié et d'une phase à risque de complications ramenée à 2 j au lieu de 4 ou 5, comme cela se pratique aux Etats-Unis où les alternatives à l'hospitalisation sont largement usitées³⁵.

Par ailleurs, la demande de structures de court séjour et d'hôpital de jour va s'accroître non seulement sous l'influence de patients plus nombreux, mais principalement en raison de traitements au long cours séquencés en cures itératives. En contrepartie, l'unité d'hospitalisation doit être en capacité d'accueillir à nouveau le patient dès le moindre incident (souvent une surinfection) perturbant le déroulement de la convalescence à domicile. L'alternative à l'hospitalisation est une modalité très séduisante. Il s'agit d'un objectif à atteindre, car des hospitalisations de plusieurs mois sont très éprouvantes pour le malade et sa famille, notamment chez les enfants., or un environnement familial et affectif s'avère un facteur pronostique favorable à l'évolution de la maladie.

³³ Entretien Professeur BORDIGONI Service de Médecine Infantile 2 – 1^{er} juillet 1999

³⁴ Docteur WITZ cf. supra

³⁵ Professeur BORDIGONI cf. supra

11

1.2.1.2. *Besoins biologiques*

Mais la réalisation des greffes de CSH par les services cliniques reste subordonnée à la mise en œuvre d'un certain nombre d'actes divers relevant de "prélèvements de cellules, tissus et organes", "d'actes de biologie médicale" et de "préparation - conditionnement - production avec opérations de contrôles" des cellules et tissus. Sur le plan technique, les cliniciens attendent un plateau technique capable de réaliser :

- une meilleure sélection des donneurs non apparentés, due essentiellement au typage HLA
- une meilleure utilisation des techniques de déplétion lymphocytaire T des greffons grâce à la technique de séparation
- une immuno-manipulation des lymphocytes réinjectés dans le but de moduler la réaction allogénique et/ou traiter les rechutes post-greffe

et d'utiliser à terme les techniques de thérapie génique *in vivo*, c'est-à-dire donner de nouvelles instructions génétiques à l'organisme malade en introduisant dans celui-ci, par un procédé variable selon la cible à atteindre (injection intra-veineuse par exemple) la version saine d'un gène défectueux responsable d'une affection ou en donnant au malade un gène qui commande la production d'une substance susceptible de combattre la maladie.

Pendant longtemps, la thérapie cellulaire est demeurée l'œuvre artisanale de petits laboratoires. Aujourd'hui, nombre de ces laboratoires se structurent afin de réaliser des techniques de niveau 3, c'est-à-dire l'élimination *ex vivo* des cellules indésirables ou l'expansion des cellules hématopoïétiques ou immunocompétentes. L'activité de ces laboratoires tend à se complexifier par un recours accru à des techniques sophistiquées qui exigent un savoir-faire indispensable, une pratique usuelle, des matériels coûteux, des procédures et un environnement sécurisés et conformes à la réglementation. Il est admis que la mise en œuvre de la thérapie cellulaire s'appuie sur des compétences variées et des plateaux techniques lourds, notamment des laboratoires (immunophénotypage des cellules sanguines, cytogénétique, biologie moléculaire, thérapie cellulaire...). A l'équipe classique d'hématologistes et de cancérologues doivent s'adjoindre, biologistes moléculaires et cellulaires qui, outre leurs compétences spécifiques, apportent les bonnes pratiques dérivées d'expériences fondamentales dans ce domaine.

La sécurité du produit de thérapie cellulaire y est essentielle. Toutefois, elle s'apprécie au lit du malade. Dès lors, il convient de s'assurer de l'innocuité d'emploi du produit cellulaire trié et d'évaluer l'efficacité clinique du produit obtenu. Elle ne peut se concevoir que dans quelques centres disposant tant de l'infrastructure, que des compétences requises, et d'un potentiel de patients suffisant pour bénéficier des investissements consentis. En devenant un centre agréé, avec du matériel et du personnel spécialisé

pour ne pas compromettre le procédé, le CHU s'assure que le produit final réadministré au patient sera de qualité et répond aux objectifs du Professeur J.P. CANO, selon lequel "*l'acte de thérapie cellulaire est une boucle et, à chaque étape de ce cycle, il doit y avoir un opérateur agréé et responsable*"³⁶.

251.2.2. Les enjeux économiques

L'apparition de nouvelles techniques biologiques a des conséquences sur les modalités de prise en charge des patients, mais également sur le nombre des patients qui vont pouvoir bénéficier de ces thérapeutiques. Leur traduction économique peut s'évaluer à partir de l'augmentation d'activité et un changement des structures de coût.

12

1.2.2.1. Augmentation d'activité

Une hausse d'activité peut être envisagée. Elle résulte en grande part de l'amélioration des cinétiques de greffes, elles-mêmes dépendantes des progrès biologiques, et de l'extension des indications thérapeutiques à des patients plus âgés et/ou porteurs de tumeurs solides.

La greffe allogénique demeure assez peu pratiquée (710 en France en 1997)³⁷. Sa durée de séjour en secteur protégé est longue (45 jours contre 10-15 jours pour l'autogreffe) et sa pratique et son suivi sont complexes en raison des réactions du greffon contre l'hôte et du risque infectieux sous-jacent. A Nancy, les cliniciens prévoient de prendre en charge 10 à 20 % d'allogreffes supplémentaires par an et de développer les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement atténué chez le sujet âgé. L'augmentation du nombre de greffes de CSH réalisées à l'aide d'un donneur non apparenté est significative depuis 1989 (18 à 20 % d'augmentation par an). Le pourcentage de ces greffes devrait se situer aux alentours de 40 % de l'ensemble des allogreffes, ce qui donne une augmentation en nombre de 4 à 5 allogreffes de CSH par an.

Quant à l'autogreffe de CSH, il s'agit d'une technique plus récente que l'allogreffe, dont le développement a commencé dans les années 1975-80. Actuellement, les indications des autogreffes se sont considérablement élargies pour atteindre 2 555 en 1997 en France. De nombreuses techniques utilisées ou testées aujourd'hui permettent d'accélérer la prise du greffon et se combinent pour expliquer l'expansion considérable de l'autogreffe. Des indications nouvelles sont étudiées : cancers du poumon (projet CLEOPATRE réalisé avec le service de Pneumologie), du sein et de l'ovaire (projet PEGASE au Centre Alexis Vautrin), les tumeurs cérébrales, l'amylose et probablement certaines maladies auto-immunes (maladies de système, arthrites chroniques...), ainsi que certaines scléroses en plaque (protocole européen EBMT réalisé avec le service de Neurologie). Cette évolution pourrait se traduire par un plus grand nombre de services demandeurs.

³⁶ In : Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapies géniques et cellulaire – Les rapports du Sénat 1995-96 ; n° 53 : 316 p

³⁷ Rapport annuel 1998 de l'Etablissement français des greffes ; 231 p

Au total, les cliniciens prévoient une augmentation de l'ordre de 15 à 25 % des indications, soit 75 à 90 autogreffes par an. Elle correspond aux projections de tendances développées par le réseau FRANCIM, à savoir une progression du nombre de cancers attendus en Lorraine estimée à 15 %, donc potentiellement une augmentation du nombre de greffes des tumeurs solides, sous réserve de validation thérapeutique. Pour les hémopathies malignes, ce ne sont pas les données épidémiologiques, en dehors d'une augmentation forte du lymphome non hodgkinien depuis 20 ans, qui déterminent l'indication de greffe, mais les nouvelles possibilités thérapeutiques.

L'accroissement de l'activité clinique va se traduire par : un nombre de prélèvements de CSSP plus élevé, des chimiothérapies lourdes séquentielles dans les tumeurs solides et un recours accru à l'expansion cellulaire ex vivo. Ils devraient modifier les structures de coûts.

13 *1.2.2.2. Impact budgétaire*

L'introduction de nouvelles techniques a des incidences sur le nombre et les modalités de prise en charge des patients. Elle modifie les prescriptions d'examen, les protocoles thérapeutiques, les durées de séjour. Ses conséquences économiques sont réelles : impact sur les infrastructures à aménager (laboratoires classés, hôpital de jour renforcé, utilisation optimisée des chambres à air ultra-filtré...) et les dépenses de personnel mobilisées durant plusieurs mois auprès d'un même patient.

Nous pouvons corroborer ces impressions à l'aide de deux évaluations économiques.

La première [10] a tenté de modéliser le coût d'une allogreffe. L'étude porte sur l'ensemble du séjour dans une unité de transplantation médullaire où les patients sont traités en chambre stérile. La part constituée par l'hôtellerie y est prédominante, c'est-à-dire le coût du personnel hospitalier, du petit matériel utilisé dans l'unité, de restauration des malades et d'amortissement de l'équipement. Elle représente 49 % du coût total d'une allogreffe et peut même atteindre 57 % si l'on y ajoute le coût des examens standardisés - examens systématiques et identiques d'un patient à l'autre - dans la mesure où ils dépendent directement de la durée d'hospitalisation. Aussi, la diminution de l'aplasie médullaire envisagée par une biologie performante aurait une action directe sur le séjour du patient en secteur stérile et permettrait d'en réduire le coût.

Une seconde étude a analysé les gains engendrés par le développement des technologies permettant l'utilisation des CCSP enrichies, purifiées et éventuellement manipulées ex vivo. Un essai [11] conduit en France à l'initiative de la Fédération Nationale des Centres de lutte contre le cancer concernant 129 patients (81 adultes et 48 enfants) atteints de maladies malignes non leucémiques a permis d'observer des gains de 20 % chez les adultes et 30 % chez les enfants lorsqu'il y a substitution des CSSP à la moelle comme source de greffon. Les arguments explicites en faveur de cette substitution sont la récupération

hématologique plus rapide après greffe et la simplification de la procédure de collecte des CSH (annexe 7).

Cependant, il demeure quelques incertitudes quant à la dose optimale de cellules à réinjecter, le moment le plus approprié pour prélever les cellules dans le schéma thérapeutique, le type de stimulation et la technologie de prélèvement elle-même. L'étude [12] menée au Centre Paoli Calmette de Marseille entre 1992 et 1994 sur 70 patients collectés par cytophérèse et 79 par prélèvement de moelle osseuse montre que le prélèvement de CSSP s'avère plus coûteux que celui de moelle osseuse au-delà d'un seuil de $2 \times 10^6/\text{kg CD34+}$, résultats qui s'avèrent en cohérence avec ceux de la littérature.

Ces études illustrent l'intérêt de l'évaluation continue de l'innovation au cours de son processus de diffusion, dans la mesure où toute modification de la technologie elle-même ou de son environnement (changements épidémiologiques par exemple) influent sur la gestion des patients, la consommation des ressources ou les options de traitement.

L'analyse structurelle a permis d'identifier la nature et l'impact des éléments qui composent la thérapie cellulaire. L'analyse stratégique se propose d'émettre des hypothèses et d'en évaluer les avantages et inconvénients.

2. ANALYSE STRATEGIQUE

L'innovation médicale détermine l'attractivité qu'exerce un établissement à l'égard des patients et des médecins prescripteurs, en particulier lorsqu'il s'agit d'un établissement hospitalo-universitaire dont les missions sont orientées certes vers les soins, mais également vers l'enseignement et la recherche. En proposant aux patients qui lui sont adressés les derniers progrès médicaux, le CHU de Nancy disposerait d'un atout majeur, qui déterminerait la clientèle qu'il est en mesure, non seulement de capter, mais à laquelle il pourrait apporter une réponse médicale de qualité.

Notre travail d'évaluation doit donc avoir pour objectif de déceler comment l'hôpital peut construire des avantages concurrentiels sur chacun des segments qui constitue l'activité de thérapie cellulaire et se doit de répondre aux questions suivantes :

- quelle est la valeur des segments auxquels l'organisation alloue actuellement des ressources ?
- quelle est la capacité de l'organisation à mettre en œuvre cette activité avec plus de succès que ses concurrents ?

Ces questions posent les problèmes liés à toute évaluation : qu'est-ce qui fait la valeur d'une activité ? Qu'est-ce que le succès ? Comment mesurer valeur et succès ? Selon Michel CREMADEZ, "*les facteurs*

*clés de succès vont déterminer la capacité de l'établissement à obtenir de bons résultats sur chacun de ses segments d'activité en quantité et qualité. Ce sont les compétences qu'il faut absolument maîtriser pour réussir*³⁸.

112.1. Evaluation de la valeur de l'activité

La valeur accordée par le CHU de Nancy à la thérapie cellulaire peut être appréhendée à partir de plusieurs paramètres : la valeur historique et économique qui justifient l'intérêt porté à la greffe de moelle et la connaissance du marché et de la technologie qui pondèrent cet intérêt.

262.1.1. La valeur accordée à l'activité de greffe de moelle

Le CHU dispose d'un quasi monopole au sein de la région Lorraine et d'un degré de maîtrise de l'activité de greffe certain, capacité qu'il a démontrée au cours des dernières années. Depuis 1990, le CHU de Nancy a dû faire face à un triplement de l'activité de greffe (35 en 1990 ; 90 en 1998) expliqué par :

- une augmentation très importante du nombre d'autogreffes en hématologie adultes ; marginal en 1990 (6), il est en moyenne de 50 par an, avec une accélération depuis 1996, mais une stabilité, voire une légère diminution des autogreffes pédiatriques
- l'apparition des autogreffes de tumeurs solides chez l'adulte (patients du CLCC, du service de Neurologie et du CHR de Metz)
- l'augmentation récente (1998) du nombre des allogreffes (18-20 par an jusqu'en 1997), dont les causes sont multifactorielles : indications nouvelles dans les hémopathies malignes de l'adulte, recours accru aux donneurs non apparentés résultant d'une meilleure fonctionnalité des fichiers de donneurs volontaires, augmentation du nombre de patients en provenance de départements extra-lorrains.

Il dispose par ailleurs d'une activité de recherche clinique et biologique confirmée par la participation à des protocoles thérapeutiques multicentriques nationaux et l'appartenance à des réseaux scientifiques coopératifs nationaux et internationaux, tels la Société française de Greffe de moelle, le Groupe Ouest-Est des leucémies aiguës myéloïdes...

Il est l'un des premiers centres agréés pour la pratique de la greffe allogénique. Cette reconnaissance accordée dès 1985 est primordiale et a fortement contribué à son développement. Il a vu ses compétences encouragées et son activité s'accroître. De fait, il est toujours admis que les équipes dont l'activité est importante ont de meilleurs résultats que d'autres. Cette notion est dénommée "effet-centre".

Le Centre International des Greffes de Moelle de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris a étudié cette variable en Europe en prenant en compte le niveau d'activité et les résultats, mais aussi la nature du recrutement, c'est-à-dire des facteurs pronostiques de la population. L'étude a porté sur des

³⁸ M. CREMADEZ et F. GRATEAU : Le management stratégique hospitalier – InterEditions Masson Paris 1997 : 448 p

patients allogreffés dans 13 centres pour leucémie aiguë myéloblastique. Les résultats relatifs à la survie sans rechute des patients allogreffés en première rémission sont effectivement très différents et varient entre 39 et 75 %. Ils sont toutefois à nuancer par la prise en compte de tous les critères qui concernent le recrutement et la décision thérapeutique [13].

Ce degré de maîtrise, le CHU de Nancy peut s'en prévaloir par rapport à ses principaux concurrents. Quel que soit le degré d'innovation des techniques de greffe, il a toujours été précurseur en la matière et a permis aux patients de la région d'y accéder dans les meilleurs délais, et dans des conditions optimales de prise en charge. Les deux secteurs hospitaliers dédiés à la transplantation bénéficient de travaux réguliers offrant des garanties de sécurité et de confort maximales destinés à réduire autant que faire se peut les inconvénients du séjour et de la greffe. Prenant en compte la lourde charge de travail, la Direction de l'Etablissement a renforcé les équipes soignantes et leur permet d'accéder à une formation permanente spécifique. C'est ainsi que le 23 avril 1998 ont été validées par le Conseil d'Administration la réfection de salles de soins et l'installation d'un système de traitement de l'air dans 5 chambres du secteur protégé d'Hématologie Adultes pour un coût global estimé à 2 300 000 F, à l'identique de ce qui existe dans l'Unité de transplantation médullaire pédiatrique, et que les équipes ont été renforcées par redéploiement interne à l'établissement à hauteur de 4 postes infirmiers.

Aussi, les services d'Hématologie Adultes et de Médecine Infantile 2 bénéficient d'une reconnaissance de l'équipe médicale et soignante, d'une appréciation des structures d'accueil émanant des patients et des médecins prescripteurs et d'un accompagnement constant de la Direction de l'Etablissement. Cet accompagnement s'explique aussi par le fait que l'activité de greffe de moelle non seulement renvoie une image performante du CHU, mais s'avère bien valorisée sur le plan économique.

90 greffes de moelle ont été réalisées en 1998 au CHU de Nancy. Rapportées aux 84 616 entrées de Médecine et Chirurgie, elles ne représentent qu'un pourcentage très faible (0,1 %). Toutefois, sur les 136 millions de points ISA (indice synthétique d'activité) produits par le CHU, le GHM 584, dont relèvent les greffes de moelle, est doté de 1 360 000 points. En définitive, 125 RSS (résumés standard de sortie) sur 70 404 (0,18 %) produisent 1 % des points de l'établissement.

Il s'agit par conséquent d'une activité bien valorisée en points ISA, ce qui s'avère un élément intéressant sur le plan budgétaire, dans la mesure où bien que grande consommatrice de produits pharmaceutiques et de ressources humaines, elle n'affecte pas les ressources du CHU.

Ces éléments plaident en faveur de l'existence de la thérapie cellulaire. La promouvoir suppose une réflexion plus rationnelle, car elle est perçue par la communauté médicale du CHU plus comme un corollaire de l'excellence qu'un véritable enjeu à cerner. Or, certains éléments peuvent contrecarrer ce discours : la connaissance exacte du marché et les limites de l'innovation technologique.

272.1.2. La valeur relative de la thérapie cellulaire

La connaissance du marché de la thérapie cellulaire est assez succincte et ne semble pas être un élément clé de la réflexion stratégique du CHU.

Si nous nous référons aux données des bureaux des admissions (annexe 4), la provenance des patients est majoritairement lorraine avec en 1998 51 patients sur 59 autogreffés et 20 sur 27 allogreffés, soit respectivement 86,44 % et 74,07 %. Si pour l'autogreffe, la majorité des patients est originaire de Meurthe-et-Moselle – ce qui est logique puisque la Moselle dispose désormais d'une structure spécialisée –, il n'en est pas de même pour l'allogreffe où le CHU recrute dans tous les départements lorrains.

Il convient toutefois d'affiner ces données à partir des caractéristiques de la population traitée. Pour cette même année 1998, ont été réalisées 90 greffes (annexe 1)³⁹ dont 67 chez des adultes et 23 chez les enfants. En général, on ne retrouve pas cette répartition dans les autres centres greffeurs où la proportion d'enfants greffés est plus faible (5 à Besançon et 10 à Strasbourg).

Parmi les 67 adultes greffés, 7 seulement l'ont été pour tumeur solide (11 en 1997 et 1996). Cette proportion est très faible rapportée aux données de la littérature. Le rapport annuel de l'Etablissement français des greffes recense un quart de greffes réalisées dans les tumeurs solides sur les 2 555 autogreffes pratiquées en France en 1997. A Nancy, ce pourcentage s'établit en 1998 à 7/64, soit 10,94 %.

Considérant cependant que seul le lymphome malin non hodgkinien connaît une incidence accrue avec + 90 % chez l'homme et + 120 % chez la femme constatée ces vingt dernières années par le réseau FRANCIM, soit 270-280 nouveaux cas attendus en Lorraine, et les bons résultats de la l'autogreffe dans cette pathologie [7], nous pouvons envisager une légère incidence sur l'activité du CHU. Les cliniciens projettent 70 à 90 autogreffes par an, ce qui correspond à 10-40 % d'augmentation. Si 70 autogreffes, soit 10 % de plus qu'en 1998, sont réalistes, le chiffre de 90 semble quelque peu disproportionné puisque seuls 11,6 % de nouveaux cas de lymphomes sont prévus en Lorraine et qu'aucune modification d'activité n'est à attendre ni pour les tumeurs solides, ni pour les autres pathologies hématologiques dont l'incidence est en régression. Ces propos peuvent toutefois être optimisés par une amélioration des techniques et le recul des limites d'âge. Cependant, nous ne sommes pas en capacité de chiffrer leurs répercussions.

³⁹ Les données sont extraites de sources différentes et non identiques. C'est ainsi que le bureau des entrées recense 86 greffes, tandis que le projet médical de cancérologie en dénombre 90.

Quant à l'activité biologique, il convient de souligner que si les activités de prélèvement sont en constante augmentation, car liées à l'accroissement du nombre de donneurs volontaires lorrains, les manipulations sélectives de CSH sont minimales, mais se faisaient très rarement il y a 5 ans. Sur l'ensemble des prélèvements de CSSP réalisés en France en 1997, seuls 3,79 % ont bénéficié d'une sélection positive CD34, et 2,27 % en Lorraine. Ces pourcentages démontrent la faible pratique de cette technique qui, selon la littérature et les médecins du CHU de Nancy, devrait connaître une augmentation régulière. Il conviendra toutefois de vérifier cette assertion dès que les données de 1998 seront publiées par l'Etablissement français des Greffes.

En fait, la valeur accordée par le corps médical à la thérapie cellulaire se révèle assez subjective. Le projet médical de la Fédération de Cancérologie évoque par exemple la troisième place revendiquée par le CHU de Nancy parmi les CHU de province. Or, sans préjuger de la qualité des soins dispensés qu'il nous est difficile de comparer, l'analyse purement statistique infirme cette position. Comme nous l'avons vu, le CHU de Nancy a une activité de greffe autologue comparable à celle de Besançon, Dijon et Strasbourg, activité amoindrie par le rapport greffe/population. Le nombre de greffes allogéniques, rapporté à la population, démontre lui aussi une activité supérieure des autres centres.

De fait l'analyse tendancielle des trois années 1995, 96 et 97 ne nous permet pas de souscrire pleinement aux intentions affichées par les hématologistes. D'autres arguments devront être pris en considération pour démontrer l'intérêt de l'activité de thérapie cellulaire. Nous y reviendrons ultérieurement.

Quant aux limites technologiques, elles nous ont été rappelées par le Professeur CONROY⁴⁰. La greffe autologue demeure une technique expérimentale. Elle n'a fait sa preuve formelle que dans un seul domaine : le lymphome malin non hodgkinien en rechute, ce qui représente un cas sur 10 000 de la cancérologie.

Il ne faut pas perdre de vue que la greffe proposée dans le traitement des tumeurs solides est une transfusion autologue qui n'a pas de pouvoir anti-tumoral. La greffe de CSH n'a pour objectif que de conserver et protéger la moelle pendant la chimiothérapie si celle-ci n'est pas contaminée au départ. En fait, l'association chimiothérapie-greffe de CSH repose sur l'idée théorique de l'effet-dose. Plus la dose d'oncostatines est élevée, plus l'effet anti-cancéreux est important. Ceci est vérifié à partir d'un modèle expérimental : la souris, mais n'a pas été reproduit chez des animaux plus volumineux : chien ou

⁴⁰ Professeur CONROY cf. supra

chimpanzé. Cette hypothèse s'est partiellement révélée exacte chez les enfants, d'où l'idée de la transposer à l'adulte. Or, une augmentation de la chimiothérapie devient très toxique chez ce dernier.

En réalité, l'élément thérapeutique est la chimiothérapie. Trois grandes études multicentriques présentées en mai 1999 à Atlanta au Congrès de la Société américaine d'Oncologie clinique⁴¹ et conduites depuis 1990 sur plus de 1 500 patientes ont démontré l'absence d'argument en faveur de la greffe dans le cancer du sein.

Ces restrictions à l'encontre de la greffe vont par conséquent influencer le comportement de certains prescripteurs, et par conséquent l'activité attendue au CHU de Nancy.

En 1997 et 1998, 11 et 7 autogreffes pour tumeurs solides ont été réalisées au CHU de Nancy. Il semble que ce chiffre ait atteint son apogée dans ce domaine, car le CLCC limitera aux seuls patients inclus dans des protocoles de recherche multicentrique le recours à cette technique, ce qui globalement ne devrait pas dépasser 10 malades par an.

Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que le CLCC exerce son activité dans un domaine très précis : le cancer. Si la greffe de CSH devenait un jour le traitement de référence de cette pathologie - ce qui est peu probable dans l'état actuel des connaissances scientifiques -, il est à supposer que cet établissement reverrait sa stratégie pour effectuer lui-même des greffes en grand nombre.

Les remarques précédentes méritent cependant d'être confrontées à l'activité des autres CHU, notamment ceux de l'Est de la France. Le nombre de greffes réalisées par ces établissements est supérieur à Nancy. Une explication peut provenir de la formation initiale de certains oncologues, qui sont avant tout des hématologues plus confiants dans la technique de greffe qu'ils maîtrisent parfaitement depuis de nombreuses années et qui ont, de fait, une démarche plus active visant à la transposer aux tumeurs solides.

En réalité, l'augmentation du nombre de greffes est fortement dépendante de la pratique médicale. Il s'avère que les hématologues et les oncologues pédiatriques du CHU de Nancy ont une vision beaucoup plus optimiste que les oncologues adultes du CLCC. Il n'en demeure pas moins que cette approche médicale doit être prise en considération par la Direction du CHU qui ne peut surdimensionner une activité de greffe sans vérifier si elle correspond à un besoin tangible. Les gains de productivité ne sont peut-être pas à attendre d'une hypothétique augmentation de l'activité, mais peuvent être recherchés dans la qualité du service rendu aux patients.

⁴¹ American Society of Clinical Oncology - Atlanta 15-18 mai 1999 : Abstracts 1, 2 et 3 de la session plénière

La valeur accordée par le CHU à la discipline hématologique peut apparaître subjective, mais en réalité cette subjectivité est bien contrôlée par la Direction. La thérapie cellulaire est une technique de pointe maîtrisée par un nombre restreint d'hématologistes. La détenir permet au CHU de Nancy d'accéder au cercle privilégié d'établissements universitaires qui se différencient de leurs congénères par leur capacité à réaliser des activités rares et prestigieuses. Pour autant, ce rang est difficile à tenir car la médecine est une discipline très évolutive. Aussi le CHU doit-il rechercher les avantages qui pourraient le différencier des autres établissements.

122.2. A la conquête des avantages concurrentiels

L'avantage concurrentiel se fonde sur le fait que les usagers (patients, prescripteurs...) reconnaissent à l'offre d'un concurrent un surcroît de valeur suffisant pour qu'ils préfèrent recourir à lui. Selon M. CREMADEZ, pour qu'il y ait création d'un avantage compétitif, il faut respecter trois conditions fondamentales :

- il doit être discriminant : le différentiel de performance doit être perçu et valorisé par l'utilisateur ; il doit correspondre à l'un de ses critères de choix déterminant
- il doit être durable et par conséquent, trouver sa source dans les tendances lourdes de l'environnement et non dans des phénomènes de mode
- il doit être difficile à imiter par les concurrents : il lui faut s'appuyer sur une compétence réelle et rare et non reposer sur un artifice.

Ainsi, soit le gain d'efficacité doit permettre d'abaisser le coût du service d'une fraction suffisante pour qu'un nombre significatif d'utilisateurs supplémentaires puisse en bénéficier, soit l'accroissement de la qualité obtenue doit être suffisant pour que les utilisateurs préfèrent ce service à celui offert par les concurrents.

Deux éléments nous semblent pouvoir éclairer cette définition : l'identification des facteurs de succès et le bilan coûts/avantages de la thérapie cellulaire.

282.2.1. Les facteurs de succès

Comme le souligne Michel CREMADEZ "on dispose d'un avantage déterminant sur ses concurrents lorsqu'on obtient la primauté d'une compétence qui est fondamentale pour réussir dans un segment d'activité". Or, le CHU de Nancy ne dispose pas totalement de cette primauté, aussi lui faut-il envisager son avenir par la mise en œuvre de nouvelles modalités cliniques et biologiques qui lui permettent de se démarquer de ses concurrents.

Sur le plan thérapeutique, l'écart de compétences entre concurrents est faible, car les cinq CHU en compétition (Besançon, Dijon, Nancy, Reims et Strasbourg) maîtrisent la technique de greffe et ont un atteint un tel niveau d'excellence qu'une discrimination qualitative est peu probable, quels que soient les

efforts consentis pour cela. Seules peuvent être discriminantes la mise en œuvre de techniques biologiques de thérapie cellulaire de niveau 3 et 4 et une amélioration de l'organisation clinique.

Dans le domaine biologique, les enjeux sont entiers dans la mesure où les techniques sont encore au stade expérimental. Besançon et Strasbourg disposent d'une légère avance, avec le développement de la thérapie génique ex vivo pour le premier et la thérapie génique in vivo pour le second. Le laboratoire de l'ETS de Besançon modifie la composition génétique des cellules avant de les greffer, tandis que Strasbourg propose à ses patients des produits industriels. Une concurrence existe, mais il est encore possible d'y participer. Nancy a la possibilité de construire un profil de compétences original qui pourrait reposer sur la réalisation des activités biologiques de niveau 3, c'est-à-dire l'expansion et la culture cellulaire. Deux obligations s'imposent : mobiliser les compétences existantes et adapter les locaux aux enjeux. Des aménagements statutaires sont à prévoir : structuration des pôles de thérapie cellulaire et banque de tissus sous la responsabilité d'un chef de service, transformation d'emplois d'assistant en praticien hospitalier, nomination d'un responsable qualité... Une extension et une mise en conformité des locaux sont indispensables pour répondre aux exigences des bonnes pratiques. Nous en détaillerons plus loin les implications.

L'évolution des laboratoires est le premier élément des changements à envisager. Une réorganisation de l'activité clinique pourrait structurer un peu plus ce domaine.

Les cliniciens proposent d'individualiser l'activité de greffe au sein d'une unité spécifique d'hôpital de jour qui pourrait regrouper les malades actuellement dispersés dans les deux services d'hématologie adultes et enfants, mais également les malades traités pour une pathologie cancéreuse. Elle aurait le mérite d'offrir une réponse mieux adaptée aux malades adultes accueillis actuellement dans l'Unité de transplantation médullaire de l'Hôpital d'Enfants. Leur nombre croît régulièrement et le rapport actuel qui s'établit à environ 2/3 d'enfants pour 1/3 d'adultes devrait évoluer vers une répartition équitable entre les deux populations.

Cette unité aurait la caractéristique d'être une structure d'hôpital de jour mais qui fonctionnerait sur un mode différent des secteurs conventionnels de surveillance de chimiothérapie et de suivi de greffe.

Les équipes seraient pluridisciplinaires, avec une compétence technique certaine, mais aussi une dimension humaine appropriée. Elles regrouperaient médecins hématologistes, oncologistes, biologistes, infirmiers spécialisés et techniciens de laboratoire, accompagnés d'assistants sociaux, de psychologues, diététiciens, puéricultrices... Ces personnels seraient formés à l'activité de thérapie cellulaire, c'est-à-dire

devraient avoir la capacité de réaliser toutes les phases d'une procédure de greffe, du prélèvement à l'injection, à charge pour elles de mettre en œuvre avec le laboratoire de thérapie cellulaire les phases intermédiaires de traitement et conservation des greffons. La préparation et la réalisation d'une greffe de CSH représente une série d'étapes complexes qui ne peuvent être conduites que par des personnels dotés d'une compétence et d'une expérience minimales.

Considérant les taux d'occupation actuels, les durées de séjour très élevées en secteur protégé, il s'agirait effectivement d'un changement radical de pratiques médicales et d'organisation, dont l'impact budgétaire pourrait être particulièrement sensible dès lors que serait envisagée une réduction de la durée de l'hospitalisation en secteur protégé au profit de séjours en hôpital de jour.

Ces évolutions vont demander des adaptations des unités d'hospitalisation, à savoir créer un département de thérapie cellulaire qui comporterait un secteur protégé et un secteur d'hôpital de jour pluridisciplinaire où interviendraient simultanément hématologistes et oncologues. C'est une transformation radicale qui devra être validée par la communauté hospitalière et inscrite au projet d'établissement.

Dans l'immédiat, les unités cliniques peuvent être maintenues dans leur conformité actuelle. Pour autant, il ne faut pas sous-estimer la nécessaire organisation de la flexibilité et la recherche d'utilisations complémentaires des infrastructures afin d'éviter la présence de déséquilibres entre des périodes de sous-occupation et de structure saturée, sans pour autant que la qualité du service soit affectée. L'hospitalisation de jour permet de mettre en œuvre un processus d'hospitalisation programmé ou d'hospitalisation de jour polyvalente, entre plusieurs services. Elle peut cependant atteindre son seuil de rentabilité dès qu'elle atteint un volume critique d'activité. Aussi doit-elle répondre à une démarche exigeante de définition précise de l'offre, d'identification des usagers ciblés, de formalisation des processus organisationnels, d'examen puis de réduction des coûts spécifiques liés à la mise en œuvre d'une telle structure.

Le rapprochement d'entités ayant des qualifications semblables et la recherche d'une plus grande polyvalence des personnels semblent être une réponse adaptée à ces problématiques. Il sera par conséquent difficile de faire l'impasse sur cette question.

Ces réflexions supposent cependant que les ressources qui vont leur être allouées constituent un investissement à faire fructifier. Or, *"Il est indispensable de concevoir une stratégie fondée sur l'avantage par les coûts dans tous les segments d'activité qui font appel à des infrastructures coûteuses et partagées, dont le coût*

variable unitaire est peu élevé et pour lesquels il existe peu de manières de se différencier valablement des concurrents".

292.2.2. Bilan coûts/avantages concurrentiels de la thérapie cellulaire

"La stratégie aboutit toujours à une allocation de ressources. Changer de stratégie, c'est allouer différemment ses ressources. Il est par conséquent primordial de savoir d'une part, comment les ressources de l'hôpital sont allouées aux différents segments, d'autre part quelle est la structure de ressources consacrées pour chacun des segments"⁴².

Il n'est guère aisé d'entreprendre de telles évaluations car le CHU de Nancy, comme nombre d'établissements hospitaliers, ne dispose pas d'une comptabilité analytique qui permettrait d'identifier le coût réel d'une greffe pour un patient donné. Certaines dépenses (pharmacie, produits sanguins) imputées aux unités de transplantation expriment la part de ressources allouées à cette activité et autorisent une comparaison avec d'autres secteurs. Ainsi peut-on analyser dans le rapport financier des services de pharmacie du CHU de Nancy que les services dans lesquels les consommations et l'augmentation de l'ensemble des dépenses de spécialités pharmaceutiques ont été les plus importantes sont l'hématologie clinique.

Les services de médecine infantile 2 et d'hématologie adulte sont au 1^{er} et 2^{ème} rang des disciplines ayant la plus forte consommation de spécialités pharmaceutiques. Ils représentent 21,79 % et 18,53 % de la consommation totale du CHU, soit à eux seuls 40,32 %. Ils sont également les services ayant la plus forte augmentation de dépenses en spécialités pharmaceutiques entre 1997 et 1998 parmi les 10 disciplines médicales les plus consommatrices : 35, 54 % et 17,53 %, tandis que la moyenne de ces 10 disciplines s'établit à + 7,42 % et l'ensemble des dépenses médicales du CHU à + 0,74 %⁴³ (annexe 8).

Dans les services d'hématologie et de médecine infantile 2, l'augmentation provient de :

- la croissance de l'activité, aussi bien en nombre de malades traités qu'en nombre d'actes onéreux pratiqués : autogreffes et allogreffes
- du recours à des traitements médicamenteux ou en produits sanguins en grande quantité et onéreux, en raison de l'emploi massif de facteurs de croissance hématopoïétiques, d'anticancéreux, antibiotiques, antiviraux, antifongiques, céphalosporines... Ces produits appartiennent tous au palmarès des 20 spécialités pharmaceutiques les plus onéreuses (hors médicaments dérivés du sang) distribués par les pharmacies du CHU.

Cependant, il convient de noter que des dépenses évoquées ne sont pas exclusives de l'activité de greffe, mais recouvrent toutes les pathologies hématologiques ou cancéreuses traitées par ces services. Cette approche demeure par conséquent très approximative.

⁴² M. CREMADEZ et F. GRATEAU : Le management stratégique hospitalier – InterEditions Masson Paris 1997 : 448 p

⁴³ Rapport de gestion 1998 – CHU de Nancy

Les données issues du PMSI ne sont guère plus opérationnelles pour évaluer le coût des greffes. Elles valorisent peu l'activité des hôpitaux de jour, des soins ambulatoires et des consultations. Les durées de séjour sont appréciées par rapport à une moyenne nationale, tandis que le recrutement très spécialisé du CHU s'écarte de cette moyenne, car très dépendant des protocoles thérapeutiques retenus. Quant à l'innovation thérapeutique, elle précède toujours les évolutions administratives et n'est donc que tardivement prise en compte [14].

Le coût élevé des greffes de moelle osseuse est incontestable et bénéficie d'une reconnaissance officielle puisque l'arrêté ministériel du 18 août 1994 pris en application de l'article R 714-3-21 du Code de la Santé Publique a fixé le tarif de greffe de moelle osseuse allogénique à 880 000 F (les greffes autologues demeurant budgétées par la dotation globale de financement) et la dotation en points ISA du GHM 584 à 11 301 points. Les greffes représentent une part importante du budget hospitalier et les modifications que pourrait entraîner la thérapie cellulaire ne sont pas négligeables. Nous pouvons supposer une augmentation des coûts liés aux actes biologiques pratiqués. Afin de compenser l'affectation des ressources au plateau technique, il s'avère indispensable d'alléger l'hospitalisation des patients par une diminution de la durée de séjour en secteur protégé et une meilleure utilisation de l'hôpital de jour.

Le CHU de Nancy peut se différencier de ses concurrents. Pour ce faire, il lui faut définir et appliquer une stratégie.

2. PASSAGE A L'ACTION STRATEGIQUE

L'enjeu représenté par les progrès médicaux de la thérapie cellulaire est indéniable pour le patient, modifiant tout à la fois sa qualité et son espérance de vie. Disposer au CHU de Nancy d'une unité de thérapie cellulaire performante permettrait au patient d'accéder aux plus récentes innovations thérapeutiques utilisées en hématologie et cancérologie. L'activité clinique étant subordonnée aux progrès biologiques, la maîtrise de ceux-ci constitue l'objectif à atteindre des onco-hématologistes nancéiens, mais aussi celui de l'EFS, bien que les motivations en soient différentes.

Prendre l'initiative de développer la thérapie cellulaire au sein de l'activité hospitalière constitue un choix stratégique pour l'établissement. Dans un contexte d'hyperspécialisation des savoirs et de développement des techniques, l'hôpital ne peut ambitionner de tout faire. Il lui faut utiliser au mieux les ressources que lui alloue la collectivité et donc se spécialiser dans certains domaines. Une bonne gestion est indissociable d'un positionnement stratégique à moyen terme.

Le CHU de Nancy doit arbitrer aujourd'hui entre deux orientations : le maintien de son niveau d'activité ou la spécialisation vers une technique innovante. La thérapie cellulaire doit-elle être encouragée ou doit-elle laisser la place à d'autres disciplines ? Ce type d'arbitrage a été rendu par certains CHU, dont celui de Nantes qui a ciblé prioritairement l'activité de greffes, thérapie cellulaire et thérapie génique.

Se spécialiser, c'est privilégier le développement d'activités novatrices, parfois mal connues du grand public, se positionner comme le "pôle régional de référence" proposé par le projet médical ; a contrario c'est accepter d'être moins présent dans d'autres domaines. En identifiant une ou deux cibles, le CHU ne faillit pas à sa mission de soins première. Il se fixe l'objectif de garantir une polyvalence médicale de qualité optimale, tout en concentrant l'innovation à des domaines où il est en mesure d'atteindre l'excellence.

1. UNE STRATEGIE A DEFINIR

Le CHU de Nancy a, jusqu'à présent, opté pour une activité polyvalente, en dégageant quelques thématiques, peut-être encore trop nombreuses pour positionner ses options de manière pertinente. La difficulté réside par conséquent dans le choix à opérer. La thérapie cellulaire s'inscrit-elle comme une voie de recherche prioritaire pour l'établissement ? Si oui, quels moyens doivent-ils lui être attribués ?

Il est donc indispensable et logique que ceux auxquels appartient la décision de choisir soient clairement et loyalement informés et que la communication ne s'établisse pas à sens unique. Comme le souligne le Professeur A. ROBELET *"la langue de bois, même pour espérer sauvegarder un quelconque et hypothétique pouvoir, me semble face aux enjeux qui nous attendent d'un autre âge, d'une autre civilisation"* [15].

La recherche en thérapie cellulaire ouvre un nouveau type de dialogue avec le corps médical, sur un terrain qui lui est spécifique, mais qu'il a le devoir d'expliquer dans une approche de véritable partenariat. Ceci nécessite que s'instaure au sein de l'établissement un dialogue permanent, un réel désir de communiquer et de transmettre toute information susceptible de mieux faire comprendre et accepter les évolutions qui permettent aux patients de bénéficier des acquis de la médecine tels que les définissent les missions du service public hospitalier.

De fait, c'est toute la culture hospitalière qui se modifie avec l'obligation pour deux pouvoirs, qui se sont longtemps ignorés, de coopérer : d'un côté, l'administration, avec ses règles de fonctionnement, sa compétence gestionnaire, ses traditions ; de l'autre, le corps médical, avec ses hiérarchies, ses comportements majoritairement libéraux, sa déontologie et ses immenses capacités d'expertise.

Représentant le corps médical, la CME est amenée à se prononcer sur les objectifs médicaux de l'établissement. Sa réflexion conditionne l'avenir de l'hôpital. Il lui faut dépasser les clivages habituels et sa tentation de mener une démarche fondée sur les opportunités, et s'obliger à prendre en compte les données de l'environnement, les contraintes de planification, de manière à répondre de manière optimale aux besoins de la population. Il lui revient de déterminer les disciplines et/ou techniques qui lui paraissent primordiales à consolider, accroître ou créer.

Quant au Directeur d'hôpital, il ne peut limiter son rôle à un simple accompagnement logistique, budgétaire et administratif. Il a pour mission d'impulser une politique ciblée et efficace au service du développement hospitalo-universitaire.

131.1. La stratégie : un domaine partagé ?

Si l'on se réfère à la classification des organisations de H. Mintzberg, l'administration hospitalière se présente comme une *"bureaucratie professionnelle, avec standardisation des qualifications, formation et socialisation ; il s'agit d'une structure à hiérarchies parallèles et non coordonnées"*. L'hôpital est donc un système complexe. Méthodes de production, savoirs techniques, coutumes, valeurs, idéologies, comportements en constituent les éléments de culture. Or, les changements induits par l'innovation, la

raréfaction des ressources, l'apparition de phénomènes de concurrence, impliquent un nouveau style de management, visant à modifier les comportements et à induire un changement culturel.

301.1.1. Les détenteurs du pouvoir

Le Directeur a été pendant longtemps la personne qui dirige et administre, car diriger, c'est conduire, mener dans une certaine direction. C'est aussi animer et décider. Décider, qui vient du latin *decidere* = trancher, est l'acte majeur de toute fonction de direction. Il renvoie à la notion d'autorité et de pouvoir. "Décider, c'est donner un sens à l'action entreprise, lui assigner un objectif qui soit en cohérence et en pertinence avec la mission fixée" [16]. Le domaine de la stratégie est de fait une composante du pouvoir appartenant au directeur d'hôpital, mais fortement sous-tendue par les orientations que défend la communauté médicale.

14 1.1.1.1. Le Directeur d'Hôpital

Les établissements publics de santé sont administrés par un conseil d'administration et dirigés par un directeur (art. L 714-1 CSP). Traditionnellement, le Directeur était chargé de préparer les travaux et exécuter les décisions du conseil d'administration (art. L 714-12), mais sa mission administrative s'est transformée en juillet 1991. La loi hospitalière lui confère un rôle managérial. Il doit définir une stratégie et engager l'établissement à souscrire des objectifs tant administratifs que médicaux en développant des programmes d'action pluriannuels. C'est le projet d'établissement avec ses multiples facettes, articulé autour du projet médical qui est l'essence même de l'hôpital. Pour ce faire, il lui faut mettre en évidence des solutions et choisir celles qui permettent d'optimiser les ressources collectives de l'institution, en privilégiant une approche globale et transversale, à partir d'une connaissance qualitative et quantitative de l'activité médicale.

La direction administrative est amenée à solliciter l'instance médicale représentative, soit sous un mode de direction bicéphale, soit dans le cadre d'une collaboration étroite. La difficulté réside dans la recherche d'équilibre entre ces deux positions qui requiert une synergie réciproque, facilitée par la mise en œuvre d'objectifs communs, fédérés par l'élaboration de projets et formalisés par l'adoption de contrats d'objectifs et de moyens.

15 1.1.1.2. La Commission médicale d'établissement

La Commission médicale d'établissement (CME) constitue le partenaire privilégié des organes administratifs, et son président est un rouage essentiel même s'il ne dispose pas réglementairement de pouvoir propre. Elle a vu sa composition et ses attributions modifiées par la loi hospitalière du 31 juillet 1991. Son rôle s'est accru. Elle a pour mission d'assurer la cohérence globale du fonctionnement des structures médicales et de soins, de préparer le projet médical avec le Directeur. Elle a acquis des compétences nouvelles concernant les projets de budget, les comptes et tous les aspects techniques et

financiers des activités médicales, ainsi qu'un droit de regard sur l'ensemble des activités de l'établissement.

La CME est avant tout un lieu d'échanges et de médiation qui doit assurer une cohérence globale. Les médecins sont condamnés à vivre en communauté pendant leur carrière. Ce système ne peut éviter les déceptions des uns et des autres dans la réalisation de leur projet propre, mais c'est en débattant cependant au sein de leur instance représentative qu'ils peuvent instaurer de nouvelles méthodes de réflexion et de management et passer du raisonnement individuel à une stratégie collective orientée non pas vers leur corps social, mais en faveur du patient. La CME est donc un lieu de pouvoirs, ce qu'elle a démontré à Nancy en votant le projet médical (art. L 714-11 du CSP), retenant comme objectif, le développement de la thérapie cellulaire car, si l'instance médicale ne constitue pas un pouvoir de décision à part entière, elle bénéficie, en raison de son influence, d'une quasi égalité dans les faits, avec la direction administrative. Elle a confirmé ce rôle récemment en votant le seul transfert des activités de transfusion sanguine à l'Etablissement français des greffes, rapatriant vers le CHU l'unité de cytophèrese et les laboratoires d'histocompatibilité, d'immunologie et de thérapie cellulaire, secteurs techniques indispensables à la poursuite de l'activité de greffe de moelle osseuse.

311.1.2. Une synergie dans l'action : le projet médical

Le projet médical, véritable moteur de l'action de l'hôpital, résulte d'un choix du législateur⁴⁴ : "*le projet d'établissement définit, notamment sur la base du projet médical, les objectifs généraux de l'établissement dans le domaine médical et des soins infirmiers, de la politique sociale, des plans de formation, de la gestion et du système d'information*".

Le projet d'établissement est avant tout une démarche, reposant sur une vision prospective et stratégique, selon une approche globale et cohérente impliquant les acteurs de l'hôpital, c'est-à-dire qu'il doit s'attacher à identifier les évolutions probables que l'établissement devra prendre en compte et auxquelles il lui faudra s'adapter en s'y préparant dès que possible. Il nécessite par conséquent la formulation de choix sur "*les options externes (positionnement, activités, disciplines...) et internes (organisation, compétences, locaux, équipements...) de façon à déboucher sur des plans d'action...*" [17].

La loi du 31 juillet 1991 est organisée autour de six principes, parmi lesquels le renforcement de la logique médicale de l'organisation sanitaire pour que l'offre de soins réponde aux mieux aux besoins de la population et la préparation de l'avenir afin de favoriser l'adaptation du système hospitalier aux défis du XXI^{ème} siècle, ceci sous couvert d'une plus grande autonomie, concertation et responsabilisation des acteurs hospitaliers. Elle traduit, comme le soulignait Claude EVIN en 1990 lors de sa présentation du

⁴⁴ art. 8 loi 31 juillet 1991 cf. supra

projet de loi, *"le souci de conduire les acteurs du système hospitalier à préparer l'avenir et à anticiper les évolutions inéluctables des modes thérapeutiques"*.

La thérapie cellulaire ne semble pas échapper à cette démarche, bien au contraire, car si elle est encore en partie expérimentale, il est probable qu'elle tiendra une large place, fondamentale, dans la médecine du futur.

Le projet médical du CHU de Nancy, tel qu'il a été actualisé en 1998-99, après avoir été défini une première fois en 1996 est le principal document de travail sur l'hôpital dans le cadre de l'organisation stratégique du CHU de Nancy pour les années 2000-2005. Affirmer le rôle du CHU dans le réseau de santé et conforter sa position comme *"pôle médical de recours et de référence"* constituent l'épine dorsale de ce projet. Elle se traduit par la volonté de rassembler les services et les équipes dans des logiques de *"pôles et de fédérations d'activités médicales associées"* et de *"renforcer la recherche clinique"* par une *"mutualisation des ressources logistiques, médicales et des plateaux techniques"*.

Au sein de ce projet médical, la thérapie cellulaire est d'emblée intégrée comme une activité de soins à promouvoir. Tenant compte des données épidémiologiques en cancérologie et hématologie, de la complémentarité existant avec le CLCC et de l'organisation en réseau de soins initié en région lorraine (ONCOLOR), il retient parmi ses axes prioritaires le développement d'activités de soins n'existant pas (ou partiellement) dans le secteur concurrentiel, à savoir l'hématologie "lourde" et la greffe de CSH.

Référant régional à l'activité soutenue, les services d'hématologie placent le CHU de Nancy en 2^{ème} ou 3^{ème} position parmi les CHU de province. Quant à la discipline cancérologique, si elle est plus difficilement repérable en raison de la prise en charge pluridisciplinaire des patients, elle dispose de points forts attestés par la reconnaissance du pôle CHU - CLCC - Maternité Régionale - Clinique de Traumatologie, comme site hautement spécialisé de cancérologie du réseau lorrain ONCOLOR et son organisation fédérative.

La Fédération de Cancérologie retient la thérapie cellulaire et génique comme axe technologique prioritaire et affiche comme objectif de réaliser à court terme (2 ans) : une formalisation de la concertation multidisciplinaire, la création d'un thesaurus de bonnes pratiques, l'enregistrement systématique des patients et des actes, la centralisation et la diffusion de toutes informations utiles à l'activité de cancérologie, la rédaction d'un bilan annuel d'activité, la structuration de la recherche clinique, la préparation des procédures d'accréditation, et à moyen terme (3-5 ans) de contribuer au développement de la recherche clinique, biologique et épidémiologique, à l'organisation de l'enseignement initial et continu, à la mise à jour des référentiels et l'évaluation des actions précitées.

La stratégie est un domaine fortement influencé par la communauté médicale. Elle est aussi un domaine éminemment politique.

141.2. La stratégie : une démarche politique ?

Comme le souligne Hugues de Jouvenel [18], *"la prospective n'a pas pour objet de prédire l'avenir – de nous le dévoiler comme s'il s'agissait d'une chose déjà faite – mais de nous aider à le construire"*. Mener une réflexion prospective quant à l'avenir de la thérapie cellulaire au CHU de Nancy est une opération très délicate car de nombreux aléas sillonnent le chemin de la réflexion. Nous ne disposons pas de tous les éléments d'analyse de l'EFS, ni de données très précises du CHU permettant d'argumenter les choix possibles. Les médecins ont de grandes difficultés à appréhender l'évolution de la discipline onco-hématologique et la Direction chiffre actuellement les coûts de mise en conformité des laboratoires. Plusieurs options peuvent cependant être retenues selon des intérêts parfois divergents. Avant d'envisager la stratégie à mettre en œuvre, il nous apparaît essentiel de s'intéresser aux comportements des décideurs et d'analyser les conséquences des choix retenus.

321.2.1. Les stratégies d'acteurs

Dans l'environnement instable de la thérapie cellulaire, les stratégies d'acteurs ont une part prépondérante, car ils influencent les variables clés préalablement définies dans des jeux incertains et complexes, dont il nous faut évaluer les objectifs, le positionnement, les enjeux et les rapports de force. Sachant qu'un acteur se définit comme *"une personne, un groupe, ou un organisme, visant certains objectifs et confronté à certaines contraintes, et qui peut, par ses stratégies et ses moyens d'action influencer sur le devenir du système étudié"*, nous considérons que le devenir de la thérapie cellulaire nancéienne peut être modifié par deux acteurs essentiels, que sont l'EFS, représenté par son conseiller scientifique, le Professeur Hervé, et le CHU de Nancy, qui s'affrontent pour conserver la maîtrise de ces activités.

Il est une question essentielle à laquelle les deux structures se doivent de répondre : quel intérêt ont-elles à exercer, voire développer l'activité de thérapie cellulaire ?

Comme décrit précédemment, les nombreuses techniques testées aujourd'hui permettent d'accélérer la rémission, voire la guérison de la pathologie hématologique et cancéreuse et se combinent pour expliquer l'expansion considérable de la greffe. Les motivations des acteurs concernés par la thérapie cellulaire ne sont pas limitées à des considérations techniques quant à l'utilité médicale de cette innovation, ni à ses gains potentiels pour la gestion économique des unités de soins d'onco-hématologie. Au travers de la diffusion de la greffe de CSH, s'esquissent des stratégies beaucoup plus globales et des enjeux considérables, quant aux modalités futures d'utilisation d'une gamme thérapeutique radicalement

nouvelle et quant à leurs répercussions sur les pratiques cliniques et sur les relations entre acteurs médicaux, industriels et autorités de tutelle.

16 **1.2.1.1. Les objectifs de l'Etablissement français du Sang**

Par les propriétés pharmacologiques résultant de leurs manipulations, les produits cellulaires offrent une opportunité aux biologistes des ETS, historiquement détenteurs de la technologie des greffes de moelle, d'occuper le créneau d'activité représenté par la thérapie cellulaire. Ce domaine est particulièrement représentatif d'une nouvelle forme d'association entre science et technologie où firmes industrielles, services cliniques et laboratoires de recherche conjuguent leurs savoirs à tous les stades d'élaboration et de diffusion des produits. Mais les stratégies de chacun intègrent des dynamiques différentes.

L'Agence française du sang (AFS) considère que les ETS ont vocation à poursuivre leurs travaux de "*recherche et développement*"⁴⁵ dans le cadre de coopérations avec les laboratoires universitaires et les unités de recherche de l'INSERM et à offrir leur savoir-faire aux établissements de santé, laboratoires de recherche et autres institutions. Lorsque les méthodes de transformation des produits cellulaires seront standardisés, des procédures de validation thérapeutique pourront être menées en collaboration avec les laboratoires industriels qui se concentrent sur la commercialisation des dispositifs médicaux de séparation et de tri cellulaire afin d'être diffusées à l'ensemble des malades.

Aussi, l'AFS estime-t-elle que "*parmi les activités annexes, l'histocompatibilité et la thérapie cellulaire occupent deux places à part qui doivent être traitées de façon spécifique*". De fait, les ETS qui bénéficient d'une accréditation "EFI" (ce dont l'ETS de Lorraine est titulaire) devraient conserver l'activité d'histocompatibilité dans la mesure où ils ont fait la preuve de leur qualité et compétence et que la partie immunologie leuco-plaquettaire est indispensable à la sécurité transfusionnelle. Concernant la thérapie cellulaire, les enjeux sont primordiaux pour les ETS qui se doivent de demeurer "*des partenaires de l'innovation et être présents dans la future carte sanitaire des thérapies cellulaires*". C'est en fonction des locaux, équipements et personnels qualifiés dont dispose l'ETS que pourront être négociées avec les CHU des conventions de collaboration, le CHU ayant pour obligation de "*demeurer le garant d'une évaluation des produits de thérapie cellulaire quelle qu'en soit leur origine*".

Cependant, l'AFS est en phase de complète restructuration, devenant opérateur unique de la transfusion sanguine au 1^{er} janvier 2000. Ses instances ont adopté le 13 avril 1999 le nouveau schéma territorial de la transfusion sanguine pour les 5 prochaines années qui recentre son activité sur 14 régions métropolitaines et modifie les secteurs de compétence de celles-ci. C'est ainsi que la Lorraine se voit annexée les départements de l'Aube et de la Haute-Marne, tandis que l'Alsace conserve le secteur sud-est

⁴⁵ P. HERVE : Le projet médical et scientifique : un élément stratégique – méthodologie – ; Agence française du Sang mai 1999

mosellan (zone de Sarrebourg) qui lui était déjà rattaché. Cette recombinaison des activités transfusionnelles répond à une approche fondée sur les réalités locales sanitaires, démographiques et géographiques, dans un souci d'amélioration de la sécurité et de la qualité des prestations, mais regroupe certaines activités de production par nécessité médico-technique et économique.

L'aménagement territorial du secteur de l'ETS de Lorraine n'est toutefois qu'une proposition qui devra être validée prochainement⁴⁶ et qui cite, "pour information", les activités annexes dont elle précise qu'elles "peuvent et doivent être maintenues sur les sites qui les exercent".

Les informations divergentes définies par la circulaire ministérielle et le projet médical de l'AFS amènent le CHU de Nancy à s'inquiéter de la perte éventuelle, au profit de l'EFS, des activités annexes. Quel développement l'EFS accordera-t-il ultérieurement à ces disciplines ? Leur coût est très élevé, et l'équilibre budgétaire en est précaire puisqu'il nécessite de lourds investissements en locaux et matériels. Privilégiera-t-il un regroupement territorial comme il vient de l'envisager pour la transfusion sanguine ? Quelle place accordera-t-il à l'œuvre nancéienne ? Nous pouvons supposer qu'une réflexion identique au schéma transfusionnel sera initiée pour les activités annexes, une concentration de celles-ci pouvant fort bien être opérée au profit de l'ETS de Franche-Comté dont les locaux adaptés et les compétences reconnues sont un atout indéniable, contrairement à l'ETS de Lorraine dont les locaux ont besoin d'être rénovés et les équipes de biologistes structurées.

17 *1.2.1.2. Les objectifs du CHU de Nancy*

Ils se sont dessinés progressivement, initiés par la réflexion qui a accompagné la rédaction du projet d'établissement de l'ETS de Lorraine. Dès février 1998, le Professeur JANOT, Directeur de l'ETSL, évoque une reprise des laboratoires d'histocompatibilité et de thérapie cellulaire par le CHU, et l'association de ce dernier à la banque de tissus déjà gérée par le CHU. Diverses réunions de travail confirmeront cette première approche, influencées en cela par la réforme de la transfusion sanguine introduite dans la proposition de loi sur la veille sanitaire.

Sous l'impulsion du Directeur Général⁴⁷, est actée la nécessité de "préparer l'avenir et non le subir" et, au regard de la cohérence du projet proposé, est constitué un groupe de travail destiné à réfléchir sur la création d'une structure commune à la thérapie cellulaire et la banque de tissus.

L'étude du fonctionnement de la banque de tissus est utilisée comme base de travail. Il en ressort que l'utilisation à des fins thérapeutiques des tissus et des cellules est régie par les mêmes dispositions

⁴⁶ Avant-projet STOTS 2000-2004 : présentation des orientations de seconde génération – AFS/Direction des Etablissements : jeudi 17 juin 1999

⁴⁷ M. Michel PAILLÉ jusqu'au 31 décembre 1998, remplacé par M. Benoît LECLERCQ, actuel Directeur Général du CHU de Nancy

législatives et que les contraintes techniques auxquelles sont soumises ces deux activités sont proches et parfois communes. Leur rapprochement répondrait par conséquent aux objectifs du CHU qui sont :

- d'affirmer sa position de pôle de référence et d'excellence dans le domaine des greffes d'organes et de tissus
- d'assurer une cohérence entre les deux activités en les regroupant sous une même entité institutionnelle
- de mettre en commun compétences techniques, médicales et matériel et constituer ainsi une équipe de techniciens polyvalents
- d'envisager le développement ultérieur des activités de thérapie cellulaire et génique
- de développer des collaborations scientifiques avec des unités de recherche reconnues (INSERM, CNRS) et contribuer ainsi à positionner le plateau technique nancéien parmi les grands centres de thérapie cellulaire tels Necker, Nantes, Marseille, Bordeaux.

En qualité d'établissement de soins, le CHU de Nancy désire conserver la maîtrise des techniques biologiques de la greffe. La thérapie cellulaire est une méthode porteuse d'avenir. L'activité clinique isolée peut difficilement survivre. Les cliniciens du CHU doivent pouvoir compter sur un plateau technique de proximité, en capacité de répondre immédiatement et qualitativement à leurs sollicitations.

Cette orientation est soutenue par le Professeur SCHMITT, Président de la CME⁴⁸, qui considère que la biologie des greffes est un élément clé de la chaîne de soins. Tant que l'ETSL est lié statutairement au CHU, l'organisation actuelle est satisfaisante, mais à partir du moment où est créé l'EFS, il est préoccupant qu'un maillon important de l'hématologie cellulaire ne soit plus sous "influence" du CHU. Il souligne *"l'importance de la thérapie cellulaire dans le projet d'établissement et évoque la nécessité de ne pas décevoir la jeune équipe impliquée dans ce domaine, d'où la nécessité de se positionner très clairement au niveau national pour être prêt à obtenir les accréditations futures des niveaux 3, et éventuellement 4 en thérapie cellulaire et génique"*.

Le CHU doit désormais acquérir des compétences nouvelles. L'avenir de la thérapie cellulaire repose certes sur l'aptitude de l'établissement à conforter ses acquis, mais surtout sur sa volonté de conserver le rang qui est le sien aujourd'hui, parmi les sites hautement spécialisés, en demeurant à la pointe de l'innovation. Son ambition n'est pas de tout faire, mais il a un rôle essentiel à jouer, en particulier lorsqu'il s'agit d'un domaine aussi sophistiqué que la thérapie cellulaire. Il ne peut rester modeste. Son statut lui rappelle qu'il a des missions spécifiques à accomplir : soins, enseignement et

⁴⁸ Réunion de travail "Plateau technique commun à la banque de tissus et au laboratoire de thérapie cellulaire" - CHU de Nancy
7 septembre 1998

recherche. Si le CHU doit exercer des soins de proximité, il est également établissement de recours pour des soins de haute technicité. L'activité de thérapie cellulaire entre dans cette seconde catégorie.

331.2.2. Les conséquences des choix stratégiques

Pour parvenir à atteindre l'objectif fixé, le CHU et l'AFS sont invités à lister les problèmes concrets qui découleraient d'un regroupement du plateau technique et à réfléchir aux solutions appropriées à y apporter. Leur approche diffère quelque peu, dans la mesure où les enjeux sont divergents.

18

1.2.2.1. Détention des activités de biologie de la greffe par l'EFS

Les modifications réglementaires de la transfusion sanguine comportent des enjeux financiers non négligeables. Il est proposé par le CHU de Nancy un transfert à l'EFS des activités gérées par le GIP lorrain de transfusion sanguine. Pour ce faire, a été établie une convention de cession à titre universel des biens, droits et obligations, dettes et créances constitutifs du GIP. Le capital du GIP est de 114,24 millions de francs (MF). La part du CHU représente 60,37 % de ce capital, soit 83,8 MF constitués pour l'essentiel d'apports immobiliers et mobiliers. Les apports numéraires sont de 10,9 MF. La convention prévoit que les biens et droits immobiliers et mobiliers sont cédés par leur propriétaires respectifs à l'EFS. Considérant qu'ils constituent l'ensemble d'éléments d'actif et de passif et qu'ils concourent à l'exercice des activités transférées, ils ne donnent pas lieu au paiement d'un prix distinct. Les créances et les dettes sont également cédées, parmi lesquelles tous les contentieux transfusionnels nés ou à naître, soit 37,6 MF de déficit cumulé 1995-1997, sous réserve de comblement du déficit de l'année 1998 (18,3 MF) par les membres du GIP, c'est-à-dire pour le CHU de Nancy une quote-part de 11,05 MF.

S'il fait le choix de conserver les laboratoires de biologie de la greffe, trois options s'offrent à l'EFS : supprimer les activités actuelles, les maintenir en l'état ou développer des procédures nouvelles. Dans les deux derniers cas, il lui faut se conformer aux règles de bonnes pratiques définies par l'arrêté du 16 décembre 1998 qui laissait aux établissements trois mois pour y souscrire. Or ce délai est largement dépassé et aucun aménagement n'a été réalisé devant l'incertitude qui pèse sur le devenir de ces laboratoires. Il s'agit toutefois d'une obligation à laquelle devra souscrire le repreneur.

La restructuration des laboratoires concerne essentiellement le laboratoire de thérapie cellulaire, l'unité d'hémaphérèse et les laboratoires d'histocompatibilité et d'immunologie de la greffe ne nécessitant pas d'aménagements majeurs.

Le maintien de l'unité d'hémaphérèse commune aux activités thérapeutique et transfusionnelle permettrait de conserver l'organisation actuelle et n'obligerait pas à redéfinir les missions de la salle de prélèvements, ni les rôles des personnels médicaux et paramédicaux.

Le laboratoire d'histocompatibilité a également une double mission, au service des donneurs et des malades. Il est conforme aux règles de bonnes pratiques et correctement équipé. Il bénéficie de l'accréditation européenne EFI (European Foundation for Immunogenetics) pour différents modes de typage HLA. Cette accréditation est la reconnaissance d'une compétence et d'une qualité. Elle est notamment un label pour les échanges internationaux, en particulier pour les allogreffes de moelle osseuse avec donneur non apparenté. Pour le Professeur HERVE, elle renforce la légitimité de l'EFS qui souhaite conserver l'immunologie leuco-plaquettaire répondant à un besoin de sécurité transfusionnelle, même si la partie immuno-génétique est transférée au CHU. Seuls quelques aménagements seront à prévoir avant la prochaine visite d'accréditation dans 3 ans : mise en conformité des locaux de pré-PCR, informatisation globale du laboratoire, formation des personnels aux techniques de biologie moléculaire.

Le secteur d'immunologie cellulaire est dédié totalement à la greffe. Il n'a guère vocation à être rattaché à la transfusion sanguine et sera vraisemblablement abandonné au CHU.

Quant au laboratoire de thérapie cellulaire, les enjeux stratégiques de l'EFS sont d'une portée capitale. Le Professeur HERVE considère que les ETS qui ont développé des activités innovantes ont vocation à conserver et poursuivre le développement de celles-ci.

Considérant que les locaux existants permettent de réaliser dans des conditions correctes, mais non optimales et conformes, les activités de niveau 1 et 2, et sont inadaptés à des activités de niveau 3, il est peu probable que l'EFS s'engage dans des aménagements coûteux à Nancy pour mettre à niveau le laboratoire de thérapie cellulaire, d'autant plus que les structures de Besançon sont très performantes et dirigées par des chercheurs reconnus.

Ce sont l'ensemble de ces interrogations qui ont déterminé le choix du CHU de Nancy. Il convient d'en apprécier les conséquences.

19

1.2.2.2. Maîtrise de la chaîne thérapeutique par le CHU

En qualifiant l'Etablissement français du sang opérateur unique en matière de transfusion sanguine, le législateur a posé un problème de définition de compétences, auquel est confronté le CHU de Nancy à double titre : l'ETS de Lorraine est un prestataire de services du CHU, mais ce dernier a la particularité d'être l'actionnaire majoritaire du GIP qui le constitue, ce qui le conduit à se prononcer sur l'opportunité de transférer ou non à l'EFS l'ensemble des activités détenues par ce dernier. Il se trouve ainsi confronté à l'ambiguïté de sauvegarder ses intérêts dans un contexte de déficit budgétaire de l'ETSL. Néanmoins, les positions qu'il souhaite adopter tant au sein du Conseil d'Administration de l'ETSL, que celui du CHU se heurtent à la stratégie définie par l'EFS, soutenu par le Ministère de la

Santé. Aussi, est-il prudent de réfléchir à l'organisation qui devra être mise en œuvre si le CHU se rend détenteur des activités connexes.

Sur le plan juridique, en intégrant les activités de thérapie cellulaire, le CHU aura à obtenir une autorisation de fonctionnement de l'Agence régionale d'hospitalisation (ARH), conditionnée par sa capacité à respecter les principes de sécurité sanitaire définis par la loi et les exigences de fonctionnement précisées par circulaire. Il lui faudra démontrer sa capacité à intégrer ces laboratoires dans une situation d'excellence. Aussi doit-il s'interroger sur l'incidence de ce transfert sur son activité clinique, celle de ses partenaires et de ses concurrents et les conditions optimales de qualité dans lesquelles il peut s'exercer. Elles sont liées en grande part à la recomposition du plateau technique.

Ceci implique une extension des locaux existants, voire une construction neuve et l'achat de matériels. Les travaux requis ne sont pas totalement chiffrés, mais il est évident qu'ils exigeront un effort financier non négligeable, notamment si des activités de niveau 3 ou 4 sont envisagées. Ils relèvent d'exigences formalisées par l'arrêté du 16 décembre 1998, à savoir séparer les zones de production, stockage, circulations afin d'éviter tout risque d'altération des produits cellulaires ; les zones de transformation doivent en particulier répondre aux normes de classification des salles et postes de travail (accès par SAS, alimentation en air filtré...).

Sont également à considérer les problèmes de responsabilité de l'unité de transformation et des procédures d'assurance qualité. Pour la première est requise la nomination d'un médecin, pharmacien ou d'une personne habilitée à diriger les recherches et titulaire d'un doctorat des sciences de la vie ou de la santé. Un peu plus délicate est la nomination d'un responsable "contrôle et assurance qualité" différent du responsable de l'unité qui nécessitera la création d'un poste et l'affectation d'un médecin ou pharmacien expérimenté.

Ces obligations recouvrent des besoins humains et matériels, qui ne sont pas sans poser quelques difficultés de réalisation. Pour y parvenir, elles ont conduit la Direction du CHU à privilégier un regroupement du laboratoire de thérapie cellulaire avec la banque de tissus du CHU dirigée par le Professeur Stoltz. Les règles de bonnes pratiques comportent des obligations identiques pour les deux activités⁴⁹, aussi est-il de l'intérêt du CHU de les coupler dans un objectif financier et organisationnel, à savoir atteindre une taille critique au regard du volume de chaque activité par la mise en commun du plateau technique et placer le tout sous la responsabilité du chef de service existant.

⁴⁹ Arrêté du 29 novembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques

La conception de nouveaux locaux communs répondrait aux contraintes de bonnes pratiques et aux besoins de surface et permettrait d'unifier les zones de réception, distribution, conservation, et les locaux annexes : stockage de matériel, archivage, secrétariat, vestiaires... Une partie du matériel est déjà mise à disposition de l'ETSL pour une utilisation commune (congélateurs de la sérothèque, poste microbiologique, centrifugeuse...). Seuls quelques achats complémentaires seraient nécessaires, estimés à 400 000 F. Par ailleurs, la mise en commun des techniciens assure une polyvalence et une continuité du service, organisation déjà éprouvée à ce jour, bien que les secteurs soient différenciés. Sur le plan statutaire, il n'existe aucune difficulté. Le personnel de l'ETSL a été mis à disposition par le CHU en 1995 ; il sera mis fin tout simplement à cette disposition transitoire. Seule une formation aux aspects théoriques et pratiques des divers procédés de manipulation des produits cellulaires est à programmer.

Quelques incertitudes pèsent sur le devenir de la thérapie cellulaire à Nancy. Si le CHU envisage de poursuivre son activité clinique, il lui faut prendre en considération le conflit d'intérêts qui l'oppose à l'EFS, et adopter une stratégie qui lui permette de ne pas mettre en péril l'activité clinique de greffe.

2. UNE STRATEGIE A FINALISER

Le CHU de Nancy s'est engagé dans un processus de développement de la thérapie cellulaire depuis plusieurs années. La Direction a toujours soutenu l'activité hématologique d'une part, et les activités de greffe dans leurs ensemble d'autre part (greffes de cœur, cornée, rein, foie, cœur-poumons). Les nombreux investissements consentis à ce jour ne lui permettent guère d'envisager un statu quo, qui s'accompagnerait rapidement d'une déliquescence de l'activité actuelle.

L'hématologie est une discipline largement expérimentale. Son existence ne peut se concevoir en dehors de protocoles de recherche clinique et biologique. Pour demeurer à la pointe du progrès, il lui est indispensable de pouvoir y accéder, mais plus encore d'en être le précurseur.

Certes, l'activité de greffe est coûteuse, concerne un faible nombre de patients chaque année, mais elle a toujours été considérée comme un pôle d'excellence qui distingue le CHU des autres établissements de la région. Doit-il aujourd'hui remettre en question ce principe et, notamment l'activité de greffe de moelle osseuse ?

152.1. Pour ou contre la poursuite de l'activité de greffe ?

Cette question peut apparaître saugrenue dès lors que l'activité existe, que les médecins la soutiennent avec conviction et que la Direction du CHU a entrepris des démarches pour transférer à son profit les laboratoires détenues par l'ETS de Lorraine. Elle demande cependant à être étudiée car, ce qui semble aller de soi, mérite d'être démontré.

342.1.1. Des arguments en faveur d'un arrêt de l'activité

En l'absence d'équipes médicales et soignantes performantes, cette alternative pourrait être proposée d'emblée. Pourquoi ne pas poursuivre une activité hématologique traditionnelle et confier au CHU de Besançon par exemple les patients à greffer, tout en assurant les périodes de pré et post-greffe ? Le CHU de Dijon a opté pour ce fonctionnement. Le CHU de Besançon réalise les greffes de moelle osseuse des régions Bourgogne et Franche-Comté, en contrepartie des greffes cardiaques effectuées à Dijon.

Cette approche aurait l'intérêt de modifier les structures de coût à Nancy. Pour autant, le CHU de Besançon serait-il en capacité de doubler son activité ? Avec 43 lits d'hospitalisation complète en hématologie adultes, sa performance est supérieure à Nancy puisqu'il a réalisé en 1998 1 501 entrées (1 405 à Nancy pour 56 lits), ce qui lui confère un taux d'occupation de 83,2 % contre 74,71. En hôpital de jour, il recense 2 906 séances pour 8 places, tandis que Nancy en comptabilise 2 396 pour 10 places. Ces taux d'occupation démontrent qu'il lui serait impossible de greffer les malades lorrains sans augmenter son nombre de lits, augmentation qui par ailleurs déséquilibrerait certainement son budget. Un partage d'activités devrait certainement s'opérer vers d'autres centres. Or, si le transfert des patients vers Besançon apparaît pertinent en regard des technologies développées et maîtrisées par cet établissement, celui-ci le devient beaucoup moins si le critère de répartition des patients est déterminé par la seule capacité d'accueil des établissements de l'Est de la France.

Cette approche ne serait par ailleurs pas satisfaisante pour le CHU de Nancy sur le plan strictement médico-économique. L'analyse de l'activité des services d'hématologie à partir des données du PMSI montre que la sous-traitance de la seule activité de greffe modifierait la production de points ISA et pénaliserait l'établissement. L'échelle nationale 1998 de pondération dote le GHM 584 de 11 301 points. De fait, 25 % des points en Hématologie Adultes et 16 % en Médecine Infantile 2 proviennent de la seule activité de greffe. Faisant abstraction d'autres considérations, la suppression de cette activité très bien valorisée par le PMSI priverait à terme le CHU de Nancy de ressources.

Se pose toutefois la question d'un centre de thérapie cellulaire interrégional qui réaliserait 300 greffes par an. Ces structures existent aux Etats-Unis. Elles ont le mérite de répondre au concept de masse critique, disposant d'une grande dextérité et des normes de sécurité maximales au bénéfice du patient. Sont-elles concevables en France ? Si une tendance se dessinait en ce sens, Nancy peut-il devenir ce centre greffeur ? De quels atouts disposent-ils ? A deux reprises le CHU de Nancy vient d'être retenu en qualité de site exclusif de la région Est avec l'implantation d'un hôpital pénitentiaire et d'un Petscan, unité productrice de radio-isotopes. Sa position géographique centrale lui confère un avantage certain,

puisqu'il est à équidistance des autres CHU. Sa volonté d'être un précurseur dans certains domaines lui vaut également une reconnaissance ministérielle.

Une autre alternative peut être proposée : la conservation de l'activité clinique nancéienne et la sous-traitance de l'activité biologique de thérapie cellulaire auprès de l'ETS de Besançon qui dispose d'une équipe médicale reconnue et d'équipements adaptés.

Madame BENSOUSSAN et le Professeur BORDIGONI attirent l'attention sur les difficultés qui résulteraient d'un éloignement géographique du CHU de Nancy des centres qui mettraient à disposition du clinicien des produits cellulaires "finis". Considérant les délais parfois considérables qui prévalent à la recherche d'un greffon allogénique histocompatible recensé dans un fichier nord-américain par exemple, il s'interroge sur la trajectoire du greffon. Actuellement, le médecin se déplace - en avion s'il le faut - pour récupérer le greffon disponible. Devra-t-il déposer ce greffon à Besançon afin d'en obtenir la transformation ? Il en est de même pour le greffon autologue. Dans quelles conditions des cellules prélevées au CHU devront-elles transiter dans un laboratoire situé à distance de celui-ci. Les deux villes sont distantes de 200 km et les voies de circulation peu fonctionnelles (3 heures environ par route), or les cellules fraîches s'altèrent rapidement. Comment adapter un protocole thérapeutique standardisé si survient un événement intercurrent ? Quels seront les coûts de ces transports qui requièrent à chaque fois la présence d'un technicien de laboratoire ? Ne serait-il pas plus performant de traiter sur place, et dans des conditions optimales, les cellules prélevées ?

Ces éléments déterminent la stratégie à adopter. Il ne s'agit pas de créer une activité ex nihilo. Cliniciens, biologistes, techniciens de laboratoire, infirmiers... ont démontré leur savoir-faire ces dernières années. Aussi, nous semble-t-il opportun pour le CHU de Nancy de poursuivre dans cette voie, ce qui ne signifie pas se contenter d'intégrer les laboratoires de biologie de la greffe, mais d'optimiser leur fonctionnement en les faisant évoluer au minimum vers le niveau 3, tout en conduisant une réflexion approfondie sur l'organisation des services cliniques existants.

352.1.2. Une marche en avant certes, mais maîtrisée

Cliniciens et biologistes font reposer les évolutions de la greffe de moelle sur les progrès de la technologie. En fait, le décalage est considérable entre les différences que l'on est en mesure de mettre en évidence entre plusieurs techniques, et les incertitudes liées aux conséquences cliniques de ces différences. Bien sûr, les résultats d'études cliniques clarifieront plus ou moins la situation, mais il est évident que l'évolution des techniques, en particulier la collecte de cellule souches du sang périphérique

et leur transformation, remettent en question les acquis antérieurs. L'apport de la thérapie cellulaire, à travers ses différentes étapes, modifie radicalement le devenir de la greffe.

Si nous souscrivons au développement des activités de laboratoire, nous l'assortissons de quelques réserves. Les médecins doivent désormais considérer l'impact de ces progrès au quotidien. Les greffes effectuées à partir de cellules du sang périphérique et les modifications de ces cellules par sélection et culture cellulaire diminuent la durée d'aplasie. Nous pouvons donc considérer qu'elles vont affecter la durée de séjour en secteur protégé. Des répercussions sur l'organisation des services sont à attendre, mais dépendent du comportement des équipes médicales et soignantes.

Les propos avancés ne peuvent rester de simples intentions. Si la Direction du CHU soutient l'activité de thérapie cellulaire, elle le fait dans un contexte de fortes tensions budgétaires. Or, allouer de nouvelles ressources à l'extension des laboratoires ne peut s'envisager sans gager les dépenses par des recettes, ou tout au moins par la recherche de gains de productivité.

Ces gains pourraient provenir d'une organisation clinique plus performante. Bien que les durées moyennes de séjour (DMS) et les taux d'occupation soient des concepts à manipuler avec précaution, les chiffres précités indiquent que ceux de Nancy pourraient être améliorés. Besançon affiche en effet pour un nombre de greffes supérieur⁵⁰, un nombre de lits plus faible qui se traduit par DMS plus courte et un taux d'occupation plus élevé. Ceci est un constat récurrent. Une enquête réalisée en 1992 par la Direction des Hôpitaux montrait que parmi les 30 établissements réalisant des allogreffes, le CHU de Nancy avait la DMS la plus élevée avec 83,73 j, tandis que la moyenne s'établissait à 44,51 j. De fait, son coût par séjour était également le plus élevé bien que son coût journalier fût conforme à la moyenne⁵¹.

L'organisation proposée pourrait reposer sur une réduction du nombre de lits d'hospitalisation complète au profit de structures alternatives. La compléter par un regroupement des deux secteurs d'hôpital de jour en renforcerait vraisemblablement la dynamique. Seul un chiffrage précis de l'impact budgétaire permettrait d'en vérifier la pertinence. Si des gains en personnel en résultaient, considérant la proportion élevée représentée par ce groupe de dépenses, une action en ce sens montrerait rapidement son efficacité. Bien sûr pourront être opposés des arguments relatifs à l'altération de la qualité de prise en charge des patients. Sur ce point également, il conviendra d'en apporter la preuve.

Quant aux laboratoires, l'optimisation des moyens peut être atteinte par le regroupement des activités de thérapie cellulaire et de banque de tissus. Comme nous l'avons vu précédemment, de

⁵⁰ Rapport de gestion 1998 - CHU de Besançon : 94 greffes dont 59 autogreffes et 35 allogreffes effectuées chez 89 adultes et 5 enfants

⁵¹ Expérience de tarification des transplantations d'organes et allogreffes de moelle osseuse : DH/DG du 8 septembre 1994

nombreuses similitudes en facilitent le rapprochement et concourraient à une mise en commun des ressources budgétaires et humaines, au service d'un objectif identique : la qualité, et par extrapolation la sécurité des produits manipulés.

Aux réflexions de pure prospective, il convient naturellement d'associer un projet opérationnel.

162.2. De la prospective à l'action

Si la réflexion stratégique doit précéder l'action, elle doit aussi y conduire. La phase stratégique doit être complétée par des phases opérationnelles et budgétaires : évaluation des moyens humains, techniques et financiers, programmation des actions, affectation des moyens correspondant aux objectifs de développement, engagements et responsabilités, suivi des résultats et contrôle budgétaire.

362.2.1. Mise en oeuvre d'un plan opérationnel

Trois temps forts en constituent l'épine dorsale : l'évaluation des besoins, la validation, puis la planification des actions retenues. Cependant, il nous paraît opportun de déterminer au préalable les modalités d'organisation de la phase opérationnelle.

Bien souvent la planification est une mission confiée à une cellule spécialisée rattachée à la Direction Générale. Selon Michel GODET, *"l'écueil à éviter est la création d'une structure trop formelle dotée d'un pouvoir central qui inmanquablement se heurtera à l'opposition d'intérêt des autres directions fonctionnelles...la solution raisonnable consiste à désigner, auprès de la direction générale, un responsable de la planification, lui-même entouré d'une petite équipe qui travaille en liaison étroite et permanente avec un réseau de correspondants"*. Aucune direction de la planification n'a été créée à ce jour au CHU de Nancy, ces missions étant prioritairement confiées aux directeurs de sites hospitaliers et coordonnées par la Direction générale.

Notre propos n'étant pas de remettre en cause l'organigramme du CHU, nous nous attacherons à déterminer le réseau de correspondants idéal. Il se distingue spontanément et il nous semble intéressant que le CHU s'appuie sur la récente Fédération d'Hématologie dont les statuts ont été adoptés le 28 janvier 1999. Représentant les disciplines hématologiques et biologiques et constituée de personnels médicaux et non médicaux, elle représente la structure idéale au sein de laquelle pourraient s'exprimer les idées novatrices. En partenariat avec la Direction, cette Fédération pourrait être un lieu de débats, mais aussi une force de proposition, et allons plus loin, un précurseur dans le domaine de la contractualisation interne. Aux objectifs fixés serait associé un contrat engageant les protagonistes à définir, puis concrétiser de nouveaux modes d'organisation.

Comme le rappellent l'ordonnance du 24 avril 1996 et ses textes d'application⁵² "*la contractualisation interne constitue une condition de l'amélioration de la qualité du service rendu à la population, par une optimisation des moyens qui y sont consacrés... Elle a pour but d'associer les équipes hospitalières à la gestion de l'hôpital et rompt avec la logique budgétaire traditionnellement descendante pour lui substituer une méthode de gestion qualitative et participative*". La contractualisation repose sur un véritable dialogue entre la direction et les services. Ce cadre participatif présente toutefois quelques limites. L'article L 714-26-1 du CSP prévoit la création de centres de responsabilité et organise la délégation de gestion selon un contrat négocié par le directeur et le responsable du centre. Ce contrat fixe les objectifs, définit et encadre les pouvoirs de gestion délégués et intéresse les équipes à la réalisation des objectifs. Or, le responsable doit pouvoir disposer d'informations administratives et budgétaires claires et pertinentes. Seule une comptabilité analytique est en mesure de lui permettre d'appréhender la construction des coûts.

La contractualisation interne reste toutefois un challenge à relever car elle permet aux médecins et à l'ensemble des personnels d'intégrer la dimension économique dans leurs pratiques de soins. Le CHU ne dispose plus de moyens budgétaires suffisants pour investir sans contrepartie. La responsabilité des professionnels de santé doit s'exercer. Leur intérêt, tout comme celui des gestionnaires, est de pérenniser ce qu'ils ont bâti. Le CHU se dit "centre de référence", il doit pouvoir le rester et le prouver. Les démarches d'accréditation qui seront entreprises d'ici 2001 le lui rappelleront sans nul doute.

La Fédération d'Hématologie étant en phase de constitution, elle n'a pas eu à délibérer sur l'évolution de la thérapie cellulaire. Cependant, nombre de médecins représentant la discipline hématologique et le plateau technique ont été sollicités à différentes reprises par la Direction. C'est au cours de ces réunions de travail qu'a été adopté le principe d'un regroupement thérapie cellulaire/banque de tissus. Considérant que le CHU de Nancy se doit de développer des activités de niveau 3, voire 4 s'il veut rester performant, il est essentiel de se référer à cet objectif et de le faire valider par les instances consultatives et décisionnelle. La phase opérationnelle consiste désormais à en étudier la faisabilité : modalités de déménagement des laboratoires existants ; projet architectural, définition des surfaces, nature des travaux ; organisation des ressources humaines : polyvalence des personnels, encadrement, secrétariat commun... ; recensement des matériels existants et achats éventuels ; délais de réalisation ; coût des investissements et modalités de financement ; liens et collaborations entre les utilisateurs...

⁵² Ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée
Décret n° 97-374 du 18 avril 1997 relatif à la délégation de signature des directeurs d'établissements publics de santé
Circulaire DH/AF/AF3/97-304 du 21 avril 1997 relative à la contractualisation interne dans les établissements publics de santé

Comme nous l'avons vu précédemment, cette opération ne peut être envisagée sans gains de productivité. La Fédération d'Hématologie devra intégrer cet élément pour conduire sa réflexion et étudier simultanément des modifications de l'organisation clinique. Les propositions devront être accompagnées d'un échéancier et faire ensuite l'objet d'un contrat d'objectifs et de moyens validés par les chefs de service et la Direction.

Il s'agit par conséquent d'un travail collectif d'analyse duquel doivent émerger des choix consensuels visant à déterminer le degré de spécialisation attendu et les investissements à réaliser. Dès lors toute décision est suspendue à l'aptitude de l'établissement de santé à s'adapter aux besoins de la population, à s'engager à ne pas interrompre la continuité du service rendu, à ne pas générer un coût de fonctionnement plus élevé qu'antérieurement et à concrétiser le projet en terme de permanence, qualité et financement au cours de l'année 1999.

372.2.2. Exécution et contrôle des réalisations

L'implication de la direction est le corollaire indispensable de cette démarche participative. Aussi son engagement doit-il se confirmer par la mise en œuvre des projets validés par les instances conformément aux objectifs et à la planification retenus. Pour autant, sa fonction n'est pas celle d'un simple exécutant. Il lui appartient d'exprimer sa volonté et de donner à l'exercice de réflexion stratégique l'importance qu'elle lui accorde.

L'exécution du projet comportera vraisemblablement plusieurs phases qui dépasseront le cadre de l'annualité budgétaire. Cette programmation est également du ressort de la Direction. Elle doit par ailleurs s'intégrer dans le projet d'établissement dont la vision plus globale peut en contraindre la réalisation.

Elle a également une mission de vigilance à l'égard des engagements formulés par ses partenaires, à savoir contrôler la modification des pratiques médicales dès que les technologies précitées deviendront opérationnelles. Pourra-t-elle y assortir des sanctions ? Il lui sera malaisé d'en définir la nature : fermeture arbitraire de lits inoccupés ? restrictions budgétaires ? diminution des moyens humains et matériels ?... Celles-ci ne doivent en aucun cas affecter la qualité des soins dispensés aux patients. Par ailleurs, aucune mesure n'est prévue par le statut hospitalier en cas de non respect des objectifs ou des règles de bonne gestion, ni pour rétribuer les bons résultats.

Les cocontractants s'engagent à atteindre un objectif. Il apparaît plus judicieux de les intéresser au résultat de cette opération par un mode attractif : dotation supplémentaire, restitution des économies réalisées au centre de responsabilité ou à l'institution ? Dans ce domaine, le Directeur a un rôle essentiel à jouer. Il lui faut impulser une dynamique de changement au sein de laquelle les professionnels y

trouvent avantage. La contractualisation interne repose sur une politique volontariste et des règles de fonctionnement très claires.

Des évaluations économiques sont également une source d'informations à ne pas négliger. Le Docteur Witz du service d'Hématologie Adultes a entrepris depuis 1995 une étude qui a pour objet *"l'évaluation comparative des coûts directs des orientations thérapeutiques : chimiothérapie intensive et greffe de moelle allogénique dans le traitement post-rémission de la leucémie aiguë myéloïde de l'adulte"*. Elle implique un suivi personnalisé des coûts générés par chaque patient inclus dans le protocole de recherche de la phase d'induction à une éventuelle rechute. Cette démarche longue et complexe nécessite la comptabilisation avec rigueur des examens, soins et traitements effectués pendant les 3 années de suivi. Il convient d'encourager ce type de démarches car elles seules sont à même d'identifier les structures de coûts entre plusieurs modes thérapeutiques. Corréliées à des études médicales randomisées qui déterminent la pertinence des orientations thérapeutiques, elles deviennent des éléments intéressants de gestion prévisionnelle.

En définitive, l'avenir de la thérapie cellulaire se construit au sein d'une démarche de coopération entre médecins et gestionnaires, au service de la médecine et de l'hôpital, mais avant tout du malade. La greffe est une technique délicate, traumatisante et onéreuse, mais si elle fait la preuve de son efficacité, elle doit pouvoir devenir accessible à tous les malades. Ce difficile équilibre ne peut être obtenu sans l'union de toutes les forces.

CONCLUSION

L'enjeu de ce travail a été de faire abstraction des décisions adoptées par la Direction du CHU de Nancy afin de mener une réflexion personnelle. La stratégie nancéenne reposait en effet sur des principes qui nous échappaient quelque peu au départ, à savoir que :

- l'activité de greffe de moelle osseuse est une discipline sophistiquée qui relève prioritairement des établissements hospitalo-universitaires
- une activité clinique performante ne peut exister sans une activité biologique de haut niveau
- les activités dites "connexes" n'ont pas à être exercées par les ETS
- la performance du CHU de Nancy n'est pas affectée par le nombre annuel de greffes ; elle le place sans difficulté au rang des autres établissements de l'Est de la France
- l'hématologie nancéenne dispose d'une image très positive, tant interne qu'externe.

Par conséquent, il était hors de propos de remettre en question cette activité dont la valeur pouvait apparaître à nos yeux subjective. En fait, il s'agit d'un axe stratégique fort pour le CHU de Nancy. Il reconnaît à l'hématologie une place essentielle et se donne par conséquent les moyens de la conforter. Disposer en interne des laboratoires était une condition sinequanone du devenir de la greffe. Dès lors, les autres variables que nous avons pu étudier semblaient superflues.

Aussi, avons-nous choisi de traiter ce dossier sans tenir compte des arguments avancés. Nous avons opté pour une méthodologie d'analyse structurelle et stratégique destinée à favoriser l'émergence d'hypothèses, puis de choix opérationnels. Notre cheminement est beaucoup plus long et complexe. Nos conclusions sont toutefois identiques, bien qu'assorties de quelques contreparties visant à associer une réorganisation de l'activité clinique.

La stratégie ne serait-elle en définitive qu'une affaire de volonté ? Dès lors que cette volonté existe, les moyens pour y parvenir ne sont plus que de simples modalités d'exécution. Un Directeur Général soutient l'objectif qu'il s'est fixé : faire du CHU qu'il dirige un établissement de soins certes, mais avant tout un établissement de recours. Ses missions sont plus vastes que celles d'un Centre Hospitalier Général. Il ne peut s'enfermer dans une logique purement comptable. La thérapie cellulaire en est l'illustration. Des besoins existent au sein de la population lorraine. Le CHU est le seul établissement régional en capacité de les satisfaire. Aussi, se donne-t-il les moyens d'y parvenir.

Notre réflexion a permis toutefois d'identifier qu'au-delà de la volonté exprimée, le CHU ne pouvait faire abstraction d'une réorganisation interne qui pourrait soutenir tout aussi efficacement l'objectif fixé, en modifiant les comportements, en s'interrogeant sur les gains potentiels de productivité, en associant le corps médical et soignant à la gestion d'une activité dont la place incontestable ne lui confère pas une totale impunité de fonctionnement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. SLIWKA C. et coll.

Hématologie et soins infirmiers

Editions Lamarre 1997 ; 264 p

2. BARGOIN V.

Le Quotidien du Médecin n° 6031, 20 mars 1997

3. FOUILLARD L.

Les autogreffes de CSH purifiées CD34 positives

Le Quotidien du Médecin n° 6450, 8 mars 1999

4. JOUET J.P.

La greffe de cellules souches hématopoï étiques

Revue du Praticien 1997 n° spécial "greffes" ; 47 : 47-49

5. LAPORTE J.P.

Greffes de sang de cordon : une nouvelle arme thérapeutique

Le Quotidien du Médecin n° 6447, 3 mars 1999

6. BARGOIN V. :

Le Quotidien du Médecin n° 6218, 9 février 1998

7. FAGNIEZ P.L.

Pour la pratique

Revue du Praticien 1997 n° spécial "greffes" ; 47 : 62-63

8. DE JACQUELOT S.

La France se dote enfin d'un réseau de banques de sang placentaire

Le Quotidien du Médecin n° 6428, 4 février 1999

9. GORIN N.C. et LOPEZ M.

Autogreffe de cellules souches hématopoï étiques

In : Hématologie ; A. Najman, E. Verdy, G. Potron et F. Isnard, Ellipses Editeur - 1994 : p 269-291

10. PROTIERE C. et coll.

Evaluation économétrique du coût d'une allogreffe de moelle osseuse
Journal d'Economie médicale 1996 ; 14 n° 6 : 323-331

11. HARTMANN et coll. O.

Clinical and economic results of a multicentric randomized trial comparing peripheral blood stem cells and bone marrow graft in autologous transplantation
Annals of Internal Medicine 1997 ; 126 : 600-607

12. FORTANIER C. et coll.

Le point de vue de l'économiste dans l'évaluation des thérapeutiques innovantes : le cas des cellules souches du sang périphérique
Journal d'Economie Médicale 1997 ; 15 n° 6 : 369-380

13. LABOPIN M.

Le centre international des greffes de moelle : l'apport des registres
Le Quotidien du Médecin n° 6453, 11 mars 1999

14. PHILIP T. et coll.

Le PMSI en cancérologie - les spécificités
Gestions Hospitalières 1999 ; n° 154 : 283-287

15. ROBELET A.

La révolution génétique - Quels enjeux pour l'hospitalisation de demain ?
73e Congrès de l'U.H.N.E. - Lille 1994

16. LAUDINET C.A.

Pour un autre management hospitalier
Gestions Hospitalières 1995 ; n° 347 : p 456-60

17. VINCENT G.

Bâtir un projet d'établissement
Informations hospitalières 1992 ; n° 38 : p 16

18. JOUVENEL H. de

Sur la démarche prospective : un bref guide méthodologique
Futuribles septembre 1993 : p 51-71

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

CREMADEZ M. et GRATEAU F.

Le management stratégique hospitalier
InterEditions Masson Paris 1997 : 448 p

ETABLISSEMENT FRANCAIS DES GREFFES

Rapport annuel 1998 : 231 p

HURIET C.

Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapies
génique et cellulaire.
Les rapports du Sénat 1995-96 ; n° 53 : 316 p

LE CANCER EN FRANCE

Incidence et mortalité ; situation en 1995 - évolution entre 1975 et 1995
La Documentation française 1998 : 182 p

MARANINCHI D., CANO J.P. et HERVE P.

Thérapie cellulaire
Rapport au ministre de la santé - mars 1995 : 132 p

MINTZBERG H.

Structure et dynamique des organisations
Les Editions de l'Organisation Paris 1994

GLOSSAIRE

Allogreffe :

Cellules provenant d'une personne et destinées à une autre personne

Aplasie médullaire :

Arrêt de fabrication des cellules sanguines par la moelle osseuse

Autogreffe :

Cellules prélevées sur la personne à qui elles sont destinées

Cytaphérèse (ou hémaphérèse) :

Collecte de cellules souches du sang périphérique par prélèvement sanguin

Cytokines :

Facteurs de croissance qui stimulent la production de cellules sanguines

Hématopoïèse :

Ensemble des phénomènes qui assurent la formation et la mise en circulation des cellules sanguines

Neutropénie :

Diminution des polynucléaires neutrophiles dans le sang ($< 1\ 500/\text{mm}^3$)

ANNEXES

- ANNEXE 1 Activité de greffes de cellules souches hématopoï étiques au CHU de Nancy depuis 1990
- ANNEXE 2 Activité du secteur de production de l'Etablissement de transfusion sanguine de Lorraine
- ANNEXE 3 Classification de Maraninchi
- ANNEXE 4 Origine géographique des malades adressés au CHU de Nancy
- ANNEXE 5 Activité des établissements hospitaliers de l'Est de la France
- ANNEXE 6 Représentation matricielle de l'influence et de la dépendance des variables
- ANNEXE 7 Evaluation économique : greffe de moelle versus greffe de cellules souches du sang périphérique
- ANNEXE 8 Structure des dépenses en spécialités pharmaceutiques des dix disciplines médicales les plus conommatrices

ANNEXE 1

**ACTIVITE DE GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏ ETIQUES
AU CHU DE NANCY DEPUIS 1990***

Sites	Unité	Unité de Transplantation		Total autogreffes	Unité de	TOTAL
	d'Hématologie Adultes	médullaire Médecine Infantile 2			transplantatio n médullaire	
Type de greffes	Autogreffe adultes	Autogreffe enfants	Autogreffe tumeurs solides adultes		Allogreffes Adultes et Enfants	
1998	50	7	7	64	26 (10) <i>adultes : 10</i>	90
1997	33	12	11	56	18(5) <i>adultes : 7</i>	74
1996	50	17(11)	11(8)	74	18(6) <i>adultes : 7</i>	96
1995	30(25)	10(6)	4(3)	44	20(8) <i>adultes : 6</i>	64
1994	12(8)	17(9)	1(1)	30	15(3) <i>adultes : 7</i>	45
1993	16(7)	9(4)		25	19(6) <i>adultes : 10</i>	44
1992	8(2)	14(4)		22	15(1) <i>adultes : 8</i>	37
1991	13	12(2)		25	14(3) <i>adultes : 6</i>	39
1990	6	11		17	18(3) <i>adultes : 6</i>	35

* Source : *Projet médical de Cancérologie – version juin 1999 : p 259*

ANNEXE 2

**ACTIVITE DU SECTEUR DE PRODUCTION
DE L'ETABLISSEMENT DE TRANSFUSION SANGUINE DE LORRAINE**

	1994*	1995	1996	1997
Recueil de cellules souches sanguines	140 (41 malades)	137 (67 malades)	158 (80 malades)	176 (72 malades)
	- 14 CAV - 55 Hématologie - 54 Méd. Infant. 2 - 5 CHR Metz Hémato. - 12 Hôp. Ste Blandine	- 13 CAV - 72 Hématologie - 35 Méd. Infant. 2 - 3 CHR Metz Hémato. - 14 Hôp. Ste Blandine	- 24 CAV - 83 Hématologie - 16 Méd. Infant. 2 - 32 CHR Metz Hémato - 3 Neurologie	- 33 CAV - 74 Hématologie - 29 Méd. Infant. 2 - 27 CHR Metz Hémato - 9 Hôp. Ste Blandine - 4 CHR Metz Oncol.
Dont purge positive CD 34	5	6	0	4
Recueil de cellules souches médullaires	33	38	42	32
	- 19 Hématologie - 14 Méd. Infant. 2	- 15 Hématologie - 20 Méd. Infant. 2 - 1 Hôp. Ste Blandine - 2 CAV	- 26 Hématologie - 15 Pédiatrie - 1 CAV	- 19 Hématologie - 7 Méd. Infant. 2 - 3 CAV - 3 CHR Metz Hémato.
Dont purge positive CD 34	2	4	1	0
Recueil de cellules souches de cordon (familiaux)	3	2	2	3
Autogreffe (moelle et/ou sang)	31	46	86	65
	- 12 Hématologie dont 3 CAV - 19 Méd. Infant. 2	- 30 Hématologie - 13 Méd. Infant. 2 - 1 Hôp. Ste Blandine - 2 CHR Metz Hémato.	- 50 Hématologie - 29 Méd. Infant. 2 - 2 CAV - 6 CHR Metz Hémato.	- 34 Hématologie - 15 Méd. Infant. 2 - 9 CAV - 7 CHR Metz Hémato.
Allogreffe médullaire (moelle osseuse ou CSSP)	15	20	14 + 1 allo CSSP M12	16
	- 7 Hématologie - 8 Méd. Infant. 2	- 6 Hématologie - 14 Méd. Infant. 2	- 3 Hématologie - 11 Méd. Infant. 2	- 7 Hématologie - 9 Méd. Infant. 2
Prélèvement DVMO Nancy pour extérieur	8	1	13	4

* Tableau extrait du *Projet de thérapie cellulaire et des activités médico-techniques de transplantation – ETS de Lorraine/CHU de Nancy – décembre 1998*

ANNEXE 3

CLASSIFICATION DE MARANINCHI*

Niveaux de technicité des procédés utilisés pour trier, sélectionner, modifier, traiter pharmacologiquement les cellules à injecter

- **Niveau 1** : le produit cellulaire est conservé sans manipulation préalable (autre que physique) par congélation.
- **Niveau 2** : les cellules sont triées par différentes méthodes utilisant des dispositifs médicaux. Ceux-ci permettent un tri positif ou négatif qui entraîne une modification plus ou moins profonde des caractéristiques et des propriétés de la suspension cellulaire d'origine. Le contrôle de qualité à mettre en œuvre doit garantir la reproductibilité des caractéristiques du produit cellulaire par rapport à des spécifications préalablement établies.
- **Niveau 3** : le produit cellulaire trié est traité ex vivo soit en éliminant des cellules indésirables, soit par expansion de cellules hématopoïétiques ou immunocompétentes. Elle impose plusieurs jours de culture dans des conditions adaptées à la sécurité requise par l'usage clinique. Il peut s'agir de cultures liquides dans des systèmes plus ou moins clos ou de l'utilisation de bioréacteurs contrôlant automatiquement les paramètres essentiels de culture. Ces cellules vivantes à durée de vie limitée sont utilisées soit fraîches, soit dans des délais souvent courts imposés par l'état du malade. Ces contraintes de gestion impliquent un système d'assurance et de contrôle de la qualité et de la sécurité du produit final.
- **Niveau 4** : thérapie génique de la population cellulaire. Les cellules cibles purifiées peuvent être transduites soit par un gène marqueur, soit par un gène utilisé à des fins thérapeutiques. Les contraintes de qualité relèvent de celles régissant l'obtention d'organismes génétiquement modifiés.

* D. MARANINCHI, J.P. CANO et P. HERVE – *Thérapie cellulaire : rapport au ministre de la santé* – mars 1995 : 132 p

ANNEXE 4

ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES MALADES ADRESSES DIRECTEMENT AU CHU DE NANCY OU TRANSFERES DES DIFFERENTS SERVICES D'ONCOLOGIE LORRAINS

Départements	Greffes autologues			Greffes allogéniques		
	1996	1997	1998	1996	1997	1998
<i>Lorraine</i>	68	46	51	10	16	20
54	28	19	24	4	4	7
55	7	4	4	2	2	2
57	22	16	14	3	7	10
88	11	7	9	1	3	1
<i>Champagne-Ardenne</i>	4	3	7	2	0	2
10	0	0	2	0	0	0
52	4	3	5	2	0	2
<i>Bourgogne</i>	0	0	0	3	1	4
21	0	0	0	1	0	3
71	0	0	0	1	0	1
89	0	0	0	1	1	0
<i>Autres</i>	2	0	1	1	0	1
Total	74	49	59	16	17	27

* Source : Bureau des Admissions du CHU de Nancy – Hôpital de Brabois Adultes

ANNEXE 5

ACTIVITE DES ETABLISSEMENTS HOSPITALIERS DE L'EST DE LA FRANCE

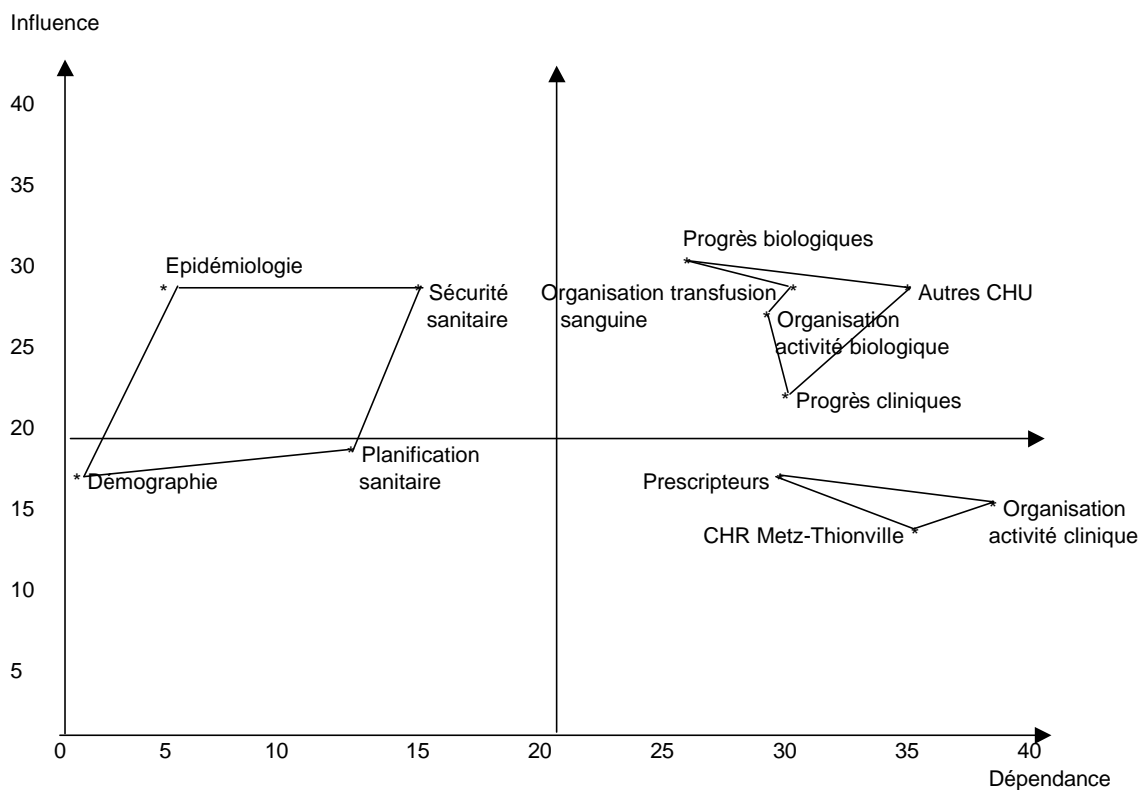
Activité*	Nombre d'autogreffes			Nombre d'allogreffes		
	1995	1996	1997	1995	1996	1997
<u>Alsace</u>	80	85	85			
Colmar Hôpital Louis Pasteur	12	2	5			
Mulhouse Hôp. Emile Muller	8	8	10			
Strasbourg CHU Pédiatrie	4	3	3	7	8	3
Strasbourg CHU Hématologie	56	72	67	18	22	19
<u>Bourgogne</u>	49	61	68			
Dijon CHU Le Bocage	49	61	68			
<u>Champagne-Ardennes</u>	17	35	33			
Reims CHU Hôp. R. Debré	17	29	33			
Reims Institut J. Godinot	0	6	NC			
<u>Franche-Comté</u>	52	45	52			
Besançon CHU J. Minjoz	52	45	52	21	33	28
<u>Lorraine</u>	47	76	61			
Metz Hôp. N.D. Bonsecours	3	6	8			
Metz Hôpital Ste Blandine	1	0	0			
Nancy CHU Méd. Infantile 2	13	20	20	20	16	17
Nancy CHU Hématologie	30	50	33			

* Tableau extrait du rapport de l'Etablissement français des Greffes 1998

ANNEXE 6

REPRESENTATION MATRICIELLE DE L'INFLUENCE ET DE LA DEPENDANCE DES VARIABLES

Variable influant sur	Organisation activité clinique	Organisation activité biologique	Progrès cliniques	Progrès biologiques	Démographie	Epidémiologie	Planification sanitaire	Sécurité sanitaire	Organisation transfusion sanguine	Prescripteurs	CHR Metz-Thionville	Autres CHU	TOTAL INFLUENCE
Organisation activité clinique	X	0	3	1	0	0	2	0	2	4	2	2	16
Organisation activité biologique	4	X	4	4	0	0	0	4	4	2	2	3	27
Progrès cliniques	4	2	X	2	0	0	0	2	2	3	3	4	22
Progrès biologiques	4	4	4	X	0	0	0	4	4	3	3	4	30
Démographie	1	1	1	1	X	4	4	0	2	1	1	1	17
Epidémiologie	4	3	2	2	0	X	4	2	2	2	4	4	29
Planification sanitaire	1	1	1	1	0	0	X	2	4	1	4	4	19
Sécurité sanitaire	4	4	4	4	0	0	1	X	4	0	4	4	29
Organisa. transfusion sanguine	4	4	3	3	0	0	1	1	X	4	4	4	28
Prescripteurs	4	1	2	2	0	0	0	0	0	X	4	4	17
CHR Metz-Thionville	4	4	1	1	0	0	0	0	1	4	X	0	15
Autres CHU	4	4	4	4	0	0	0	0	4	4	4	X	28
TOTAL DEPENDANCE	38	28	29	25	0	4	12	15	29	28	35	34	277



ANNEXE 7

EVALUATION ECONOMIQUE
greffe de moelle osseuse versus greffe de cellules souches du sang périphérique

	Adultes		Enfants	
	CSSP	Moelle	CSSP	Moelle
Hébergement	58 750 F (45 %)	66 933 F (43 %)	64 147 F (50 %)	95 290 F (52 %)
Transfusions	16 182 F (12 %)	31 715 F (20 %)	15 363 F (12 %)	26 314 F (14 %)
Anti-infectieux	9 673 F (7 %)	11 119 F (7 %)	12 724 F (10 %)	13 796 F (8 %)
Conditionnement	4 820 F (4 %)	4 303 F (3 %)	2 628 F (2 %)	2 689 F (1 %)
Examens complémentaires	7 591 F (6 %)	9 322 F (6 %)	7 782 F (6 %)	12 018 F (7 %)
G-CSF post-greffe	9 696 F (7 %)	14 354 F (9 %)	8 869 F (7 %)	13 253 F (7 %)
Prélèvement	23 039 F (18 %)	18 612 F (12 %)	17 945 F (14 %)	18 612 F (10 %)
Coût moyen	129 751 F	156 358 F	129 458 F	181 972 F

* Source : A.G. LE CORROLER et coll. : Autologous blood stem cells transplantation versus autologous bone marrow transplantation for adult and children with non leukemic malignant disease : a randomized economic study - *Pharmaco-Economics* 1997 ; 11(5) : 454-463

ANNEXE 8

**STRUCTURE DES DEPENSES EN SPECIALITES PHARMACEUTIQUES
DES DIX DISCIPLINES MEDICALES LES PLUS CONSOMMATRICES***

Disciplines	Dépenses en F 1997	Dépenses en F 1998	Variation 1997-1998
Médecine Infantile 2	11 643 000	15 781 000	+ 35,54 %
Hématologie Adulte	11 426 000	13 429 000	+ 17,53 %
Maladies infectieuses	9 456 000	8 550 000	- 9,58 %
Réanimation	8 326 000	8 777 000	+ 5,42 %
Néphrologie	7 380 000	6 550 000	- 11,25 %
Anesthésiologie	6 373 000	6 951 000	+ 9,07 %
Neurochirurgie	4 371 000	4 023 000	- 7,96 %
Radiologie	4 096 000	3 544 000	- 13,48 %
Cardiologie	3 445 000	4 111 000	+ 19,33 %
Neuroradiologie	944 000	751 000	- 20,44 %
Total	67 460 000	72 467 000	+ 7,42 %

* Source : Rapport de gestion 1998 – CHU de Nancy

REMERCIEMENTS

Que l'ensemble des personnes du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, de l'Etablissement de Transfusion Sanguine de Lorraine et du Centre de Lutte contre le Cancer Alexis Vautrin, qui ont contribué au cours des entretiens qu'elles nous ont accordés à éclairer nos recherches, soient ici vivement remerciées :

Madame le Docteur BENSOUSSAN - Laboratoire de Thérapie Cellulaire/ETS de Lorraine
Monsieur le Professeur BORDIGONI - Médecine Infantile 2/CHU
Monsieur le Professeur CONROY - Centre de Lutte contre le Cancer et CHU de Nancy
Mademoiselle LUX - Attachée de Direction - Direction Générale du CHU
Monsieur le Professeur JANOT - Directeur de l'ETS de Lorraine
Monsieur le Professeur KOHLER - Département d'Information Médicale/CHU
Madame PERRIN-OZZA, Cadre infirmier supérieur - Hématologie Adultes/CHU
Madame QUENTON - Directeur de l'Hôpital d'Enfants
Monsieur le Professeur SCHMITT, Président de la C.M.E. du CHU
Madame le Professeur SOMMELET - Médecine Infantile 2/CHU
Monsieur le Docteur WITZ - Hématologie Adultes/CHU

Qu'il nous soit permis également de remercier pour leur accueil chaleureux et leur grande disponibilité :

Monsieur Benoît LECLERCQ, Directeur Général du CHU de Nancy,
qui a non seulement initié ce travail, mais en a orienté et suivi la réflexion

Monsieur Jean-Yves LAFFONT, Directeur du Centre Hospitalier de Saint-Cloud,
qui a accepté de diriger ce mémoire et nous a permis par ses conseils d'en structurer le contenu.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de témoigner notre sympathie aux Directeurs du CHU de Nancy, ainsi qu'à leurs collaborateurs, qui ont accepté de nous accueillir au sein de leur Direction, de nous confier des travaux et ont encadré ce stage dans un climat de grande confiance et cordialité :

Monsieur Gérard MARTIN, Directeur des Hôpitaux de Brabois
Monsieur Marcel DOSSMANN, Directeur des Equipements et des Services
Economiques
Mademoiselle Sandrine SCHMITT, Attachée de Direction de l'Hôpital de Brabois
Adultes

Enfin, que Gérard, Jérémie et Geoffrey soient assurés de toute mon affection car nous n'aurions pu mener à terme ce projet professionnel sans leur soutien quotidien.