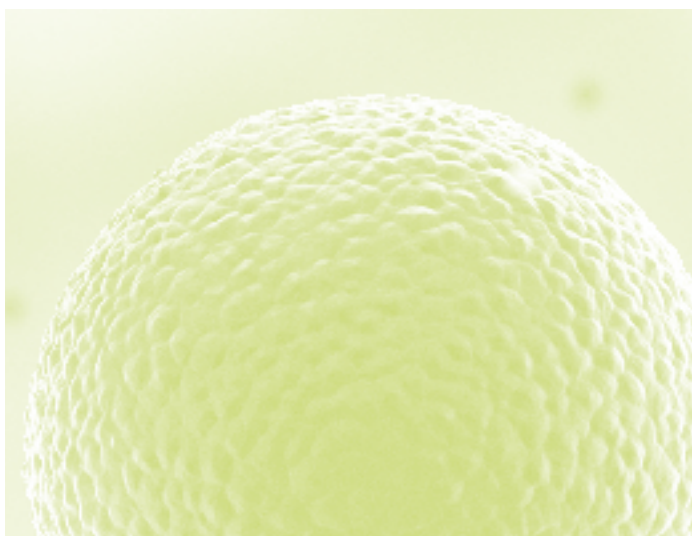


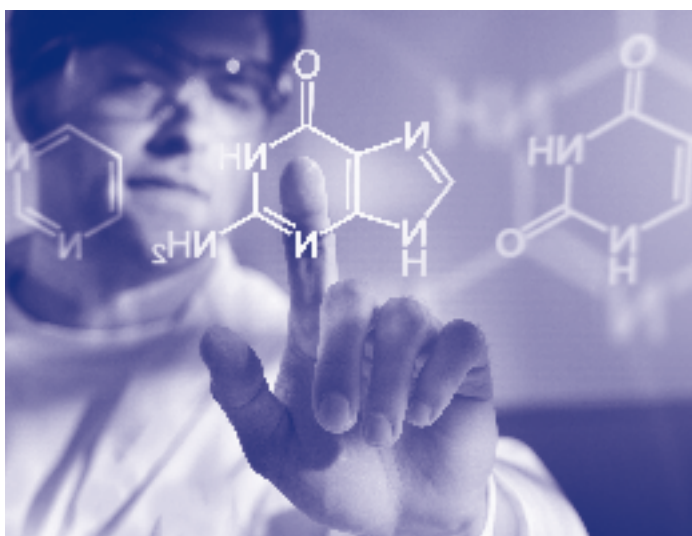
—
ACCOMPAGNER L'INNOVATION
AU SERVICE DE TOUS LES PATIENTS

—
**LES JOURNÉES
DE L'AGENCE
DE LA BIOMÉDECINE 2017**

Jeudi **18 MAI 2017** & Vendredi **19 MAI 2017**



**SYNTHÈSE
DÉTAILLÉE**





SOMMAIRE

OUVERTURE DES JOURNÉES	06
Plénière d'ouverture	07
Table ronde animée par Frédérique PRABONNAUD, journaliste	07
Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe	09
Comment optimiser la sélection des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ?	09
I. Adéquation entre les besoins des cliniciens et les réalités de recrutement : les donneurs de CSH masculins – expérience d'un registre international	09
II. Best-Donor : un outil intégré de présélection de meilleurs donneurs au service des médecins greffeurs	09
Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe	10
Exemples d'outils d'aide à la décision médicale dans la prise en charge des patients avec défaillance d'organes	10
I. Outils d'aide à la décision médicale : les scores pronostiques en dialyse	10
II. Outils d'aide à la planification : la plateforme de simulation	10
III. Outils d'aide à l'allocation : le nouveau score cœur	10
Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe	11
La télémédecine au service des patients en attente de greffe ou greffés	11
I. La télétransmission des images appliquée à la transplantation	11
II. Le suivi des greffons après le prélèvement : machines à perfusion et containers	11
III. Télésuivi accompagnement et téléexpertise pour faciliter l'accès à la greffe rénale en maladie rénale chronique (MRC)	12
IV. Télésuivi des patients greffés hépatiques au CHU de Tours	12



De l'innovation à la pratique	13
Les allogreffes innovantes	13
I. Greffe de membre supérieur : allogreffe versus appareillage	13
II. Traitements complexes (greffons laryngo-trachéaux) : les produits de thérapies innovantes en chirurgie	14
III. Transplantation utérine	15
IV. Les greffes de cornées	15
Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe	16
Les techniques de perfusion et de conservation des organes	16
I. Perfusion ou réhabilitation pulmonaire	16
II. Perfusion hépatique	16
III. Évaluation des résultats post-greffe des reins de donneurs à critères élargis mis sous machine à perfusion	16
De l'innovation à la pratique	17
L'évolution des pratiques médicales à l'échelle du gène	17
I. Drépanocytose, la thérapie génique comme alternative aux allogreffes de moelle osseuse	17
II. Implémentation du typage HLA par NGS en France	17
De l'innovation à la pratique	18
Les avancées technologiques au service des patients	18
I. Bio-impression et greffe de tissus	18
II. La banque d'hépatocytes et de cellules souches hépatiques	18
III. L'ingénierie génomique : intérêt thérapeutique	19
De l'innovation à la pratique	20
Le séquençage haut débit : une innovation au service du diagnostic en génétique	20
I. Le séquençage haut débit en 2017	20
II. Le séquençage haut débit dans le parcours de soins	20
III. Le séquençage haut débit : le regard d'une association de patients	21



International - Europe	22
Comment accompagner l'innovation dans la prise en charge des patients en attente de greffe ?	22
I. Restitution des travaux du 7e colloque France-Maghreb sur la transplantation, Sousse, Tunisie, 7 et 8 avril 2017.....	22
II. La création d'une Agence nationale des greffes en Algérie.....	22
III. Développement des registres Insuffisants rénaux chroniques terminaux (IRCT) en Afrique.....	23
Le programme Maastricht III à l'échelon européen	24
I. Expérience Euro Transplant.....	24
II. Expérience espagnole.....	25
III. Expérience française.....	26
Le programme et les actions mises en place à l'échelon européen	28
I. Variations internationales de prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC) modérée et avancée - Etudes CKD-REIN et CKDopps.....	28
II. Mise à disposition des greffons en Europe : la plateforme FOEDUS.....	29
III. Le don croisé en Europe - Etat des lieux.....	30
IV. ARTHIQS : bilan d'une action conjointe européenne dans les domaines de l'AMP et des cellules souches hématopoïétiques.....	31
Les évolutions actuelles en greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de thérapie cellulaire	32
V. Évolution des sources de CSH - quels sont les choix dans la stratégie thérapeutique ?.....	32
VI. La réglementation de la thérapie cellulaire en France et en Europe.....	34
Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires Comment accompagner l'émergence de nouveaux virus en assistance médicale à la procréation (AMP) ?	36
VII. Nouveaux virus : le centre de référence, un outil d'expertise - Exemple du virus Zika.....	36
VIII. Veille épidémiologique et nouveaux virus : dispositifs d'alerte.....	37
IX. Nouveaux virus en pratique clinique d'AMP : l'exemple de ZIKA.....	38



Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires	40
Le dosage de l'ADN libre fœtal circulant dans le sang maternel dans le dépistage prénatal : état des lieux	40
I. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale : les recommandations de la haute Autorité de Santé.....	40
II. ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et dépistage prénatal : l'expérience belge.....	41
III. Le regard des associations de patients.....	42
Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires	43
Le rôle des cellules souches embryonnaires	43
I. 50 nuances de pluripotence.....	43
II. Réglementation applicable aux cellules souches. Focus sur les cellules souches embryonnaires et IPS.....	44
III. Cellules souches pluripotentes et maladies dégénératives de la rétine : l'espoir d'un traitement ?.....	45
IV. Traitement de l'insuffisance cardiaque sévère par cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires. Premier essai clinique.....	46
Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires	48
La préservation de la fertilité au cœur de la prise en charge des patients atteints de cancer	48
I. Préservation de la fertilité : un objectif du Plan Cancer.....	48
II. Préservation de la fertilité chez la femme.....	49
III. Préservation de la fertilité chez l'homme.....	50
Plénière de clôture	52
Table ronde animée par Frédérique PRABONNAUD, journaliste.....	52



Ouverture des journées

Anne COURREGES, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine, se déclare heureuse d'ouvrir ces 5^e journées de l'Agence de la biomédecine et remercie tous ceux qui ont contribué à leur organisation, saluant tout particulièrement les représentants des associations qui ont répondu présents.

Benoît VALLET, Directeur général de la Santé, ministère des Solidarités et de la Santé, insiste sur l'importance de l'innovation pour dessiner la médecine de demain, rappelant le développement continu des greffes d'organes au fil des années ou encore les récentes avancées dans l'accès au diagnostic prénatal non invasif ou encore le séquençage du génome humain. L'Agence joue, dans ce cadre, un rôle majeur pour garantir le plus haut niveau d'éthique, d'équité et de transparence afin que l'innovation soit au service de milliers de patients. Benoît VALLET se félicite d'ailleurs que les représentants des usagers soient, pour la première fois, membres du Conseil d'administration, et insiste également sur la concertation menée autour du récent décret d'application sur les dispositions relatives aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes et de tissus. Dans un contexte où la révision des lois de bioéthique sera prochainement à l'ordre du jour, l'innovation constitue évidemment un axe prioritaire pour le Gouvernement, comme en témoigne la concertation d'ores et déjà engagée avec l'ensemble des agences sanitaires sur ces sujets par Jean-Yves Fagon, Délégué ministériel à l'innovation en santé.

Sophie CAILLAT-ZUCMAN, Présidente du Conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine, donne lecture du message d'Alain BERETZ, Directeur général de la Recherche et de l'Innovation, ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, retenu dans le cadre de la passation de pouvoir entre Thierry Mandon et Frédérique Vidal. Alain BERETZ insiste notamment dans ce message sur les 200 projets développés dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP) et de la génétique depuis la mise en place de l'Agence, mais également sur les projets de recherche en sciences humaines, sciences sociales et éthique médicale, ainsi que sur les 85 protocoles de recherche clinique sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. Il souligne les liens fructueux noués entre l'Agence et le ministère afin de développer l'innovation au bénéfice de l'ensemble des patients.



Plénière d'ouverture

Table ronde animée par Frédérique PRABONNAUD, journaliste

Cynthia FLEURY, philosophe et psychanalyste, rappelle que l'innovation est à distinguer du changement, en ce sens qu'elle doit permettre un progrès social. Selon l'approche fondée sur la démocratie des capacités d'Amartya Sen, l'appropriation sociale de l'innovation renvoie en réalité à la question de l'équité et de l'accès. L'innovation doit en effet être source de bien commun et ne pas créer de nouvelles discriminations. Pour cela, Jean Oury rappelait que la fonction soignant devait être en partage. L'expertise des patients a, sur ce point, constitué une innovation ces dernières années, avec notamment la création de l'Université des patients, et la mise en place de circuits de régulation démocratique grâce aux associations. Alors que la médecine connaît un développement technique sans précédent, l'accompagnement et l'humanisation de la technique permettront son accessibilité. Dans un contexte politique marqué par une raréfaction des ressources financières, ainsi qu'un phénomène de privatisation et marchandisation de la santé, la fixation de règles claires est particulièrement complexe, d'autant plus dans un environnement de schizophrénie sociale entre le diktat de la performance du corps et un impératif de bienveillance. Cynthia FLEURY rappelle pourtant qu'il convient de soigner non des maladies, mais des sujets malades. C'est d'ailleurs l'un des principes qui guident la chaire de philosophie dont elle est responsable à l'Hôtel-Dieu, l'objectif étant notamment de réfléchir à l'approche institutionnelle du soin et à sa dimension politique, en réintroduisant des humanités dans les formations. La condition de possibilité du soin et de la guérison repose en effet sur « l'hospitalité », notion malheureusement parfois oubliée au sein de l'hôpital.

Virginie RIO, présidente du Collectif BAMP (Association de patients de l'AMP et de personnes infertiles), considère que l'innovation est au point mort en matière d'AMP en France, le décalage étant immense entre les annonces médiatiques et la réalité du terrain. Certaines innovations telles que les incubateurs de dernière génération ou les bilans de réceptivité endométriale sont loin d'être accessibles à tous, du fait d'un manque de moyens ou de l'absence de consensus scientifique. A l'heure des réseaux sociaux où les informations sont facilement accessibles, les patients éprouvent de ce fait un douloureux sentiment d'iniquité. Si en matière d'AMP, la question des limites de l'innovation doit évidemment être posée, il est essentiel d'introduire le point de vue des patients, mais aussi d'informer la population face aux dangers exponentiels de notre environnement.

Christian BAUDELLOT, vice-président de Renaloo, rappelle, s'agissant du traitement de l'insuffisance rénale terminale, que le ratio pour 100 patients reste depuis 10 ans de 55 dialysés et 45 transplantés, alors que les avancées scientifiques sont nombreuses (greffes à partir de donneurs à cœur arrêté, plus grande efficacité des immunosuppresseurs...) et que la part des transplantés est plus importante dans les pays voisins. Le rapport du Haut conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie (HCAAM) suggère, sur ce point, plusieurs pistes d'amélioration : mise en place de forfaits par patient ou encore plus grande



Plénière d'ouverture

suite

implication des patients, notamment dans le choix des traitements... Christian BAUDELLOT note, à cet égard, que les représentants de patients devraient également participer aux groupes de travail de l'Agence de la biomédecine où sont décidées les règles de répartition des greffons, ainsi qu'à l'ensemble des ateliers de ce type de journées.

Pr. Olivier SCATTON, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, insiste sur l'ouverture récente du bloc opératoire non seulement à l'innovation, mais à la transversalité. La transparence est également essentielle, tout comme les liens entre les équipes de recherche fondamentale et les équipes cliniques. Le Pr. Olivier SCATTON tient également à mettre en évidence le rôle des centres de simulations et des dons scientifiques. Si des financements sont évidemment nécessaires pour les grands projets, des moyens humains suffisants sont évidemment indispensables. A cet égard, le regroupement des équipes permettra de dégager plus facilement du temps pour innover. Les enjeux doivent, en tout état de cause, être partagés avec l'ensemble des acteurs, notamment les représentants de patients.

Pr. Didier LACOMBE, CHU Bordeaux, rappelle que les plans Maladies rares ont été ces dernières années portés par les associations de patients. En matière de génétique humaine et médicale, l'innovation est extrêmement forte depuis 15 ans, notamment avec le NGS (séquençage haut débit nouvelle génération) qui permet d'étudier un panel de gènes. Dans le cadre du plan France Médecine génomique 2025, l'objectif est de séquencer tous les cancers et les maladies rares afin de proposer un traitement personnalisé. Compte tenu des montants en jeu, il convient évidemment de collaborer avec les firmes pharmaceutiques, mais il reste avant tout nécessaire de positionner les patients au cœur des préoccupations afin de développer au plus vite de nouveaux traitements.

Pr. Noël MILPIED, CHU Bordeaux, estime que l'innovation pose les problématiques de l'accessibilité aux nouveaux médicaments ainsi que du maillage territorial, dans la mesure où le patient n'a plus toujours besoin d'être hospitalisé. Dans un contexte où les nouveaux médicaments se multiplient sans que leurs effets indésirables ne soient toujours connus, l'éducation thérapeutique doit être extrêmement fine. Le Pr. Noël MILPIED insiste enfin sur l'importance de différencier les véritables innovations des simples « gadgets », en réfléchissant au coût, ainsi que de garantir un accès de tous à l'innovation, sans se limiter à certaines franges de la population.



Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe

Comment optimiser la sélection des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ?

I. Adéquation entre les besoins des cliniciens et les réalités de recrutement : les donneurs de CSH masculins – expérience d'un registre international

Amy ALEGI, National Marrow Donor Program, Minneapolis, indique que la campagne « Be the guy » a été lancée aux Etats-Unis en utilisant des techniques de marketing afin d'attirer les jeunes hommes à s'inscrire sur le registre *Be the Match®/NMDP*. Des publicités créatives (images et vidéos) ont été développées et diffusées sur YouTube et de nombreux réseaux sociaux (Snapchat, Reddit et Twitch) avec le slogan *You're more powerful than you think (Vous avez plus de pouvoir que vous ne le pensez)*. De nombreux partenariats ont également été développés avec des événements sportifs, des équipes de sport universitaire et des athlètes (football américain, basket-ball, sports extrêmes). Certaines histoires de patients ont été reprises pour cibler les futurs donneurs.

Cette campagne a, au total, contribué à une hausse de 35 % des inscriptions des hommes de 18-24 ans par rapport à l'année précédente, plus de la moitié s'étant inscrits en ligne. L'engagement a été plus important chez les jeunes ayant le niveau d'éducation le plus élevé. Au regard de ses premiers résultats, cette campagne sera prochainement renouvelée.

II. Best-Donor : un outil intégré de présélection de meilleurs donneurs au service des médecins greffeurs

Amar BAOUZ, Agence de la biomédecine, explique que Best-Donor est un outil mis en place il y a quelques mois dans le cadre de l'application nationale dédiée Syrenad afin de sélectionner le meilleur donneur pour un patient. 41 des 73 registres de donneurs de CSH situés dans 65 pays (représentant 90 % de 30 millions de donneurs) sont connectés au réseau EMDIS (European Marrow Donor Information System). Le registre français est actuellement connecté à 30 de ces registres. Lorsqu'un centre greffeur inscrit un patient sur le registre FGM, il peut accéder jusqu'à 30 donneurs compatibles par registre, soit un ensemble de 900 donneurs potentiels.

Dans le cadre de cet outil, des critères peuvent être prédéfinis par le médecin greffeur : caractéristiques HLA, antigènes refusés ou acceptés, allèles refusés ou acceptés, genre, CMV, ABO, âge... L'outil permet de comparer facilement ces éléments, grâce à des listes de travail établies à partir de critères cumulés. Ces listes peuvent être stockées et utilisées afin de demander des examens complémentaires et des échantillons sanguins.

Best-Donor permet ainsi d'absorber facilement l'accroissement du nombre de donneurs disponibles et évite d'avoir à privilégier certains registres plutôt que d'autres avec le risque d'une perte de donneurs. Il permet également un gain de temps, facteur essentiel dans la recherche de donneurs.



Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe

Exemples d'outils d'aide à la décision médicale dans la prise en charge des patients avec défaillance d'organes

I. Outils d'aide à la décision médicale : les scores pronostiques en dialyse

Pr. Olivier MORANNE, CHU Nîmes, rappelle que les personnes âgées arrivant au stade avancé de la maladie rénale chronique (MRC) sont de plus en plus nombreuses. A partir des données du registre REIN qui enregistre tous les patients pris en charge par suppléance rénale en France, des outils pronostiques à 3 mois et à 3 ans après initiation de la dialyse ont été construits pour discuter le traitement sans dialyse et l'accès à la liste de greffe rénale. Des critères (sexe, âge, diabète, insuffisance coronarienne...) ont été dégagés, aboutissant à un nombre de points corrélé au taux de survie. Cet outil incite par exemple à interroger la pertinence de la dialyse pour les patients ayant un nombre important de points, tandis que ceux en ayant un nombre très faible pourraient être orientés vers une greffe. Les résultats détaillés de ces études et l'outil sont accessibles sur <http://epidemionephro.com>. De nouvelles études sont en cours, en vue d'intégrer le score à la liste d'inscription pour les greffes.

II. Outils d'aide à la planification : la plateforme de simulation

Dr. Cécile COUCHOUD, Agence de la biomédecine, indique qu'un partenariat avec les Hospices civils de Lyon a été noué pour décrire les stratégies de prise en charge de l'IRCT (insuffisance rénale chronique terminale). L'objectif était de disposer, à l'aide des données du registre REIN, d'un outil visuel pour résumer ces stratégies et modéliser la trajectoire des patients. Cet outil a permis de travailler sur les recommandations HAS/ABM. Une plateforme de simulation régionale a parallèlement été constituée afin de tenir compte des spécificités régionales de l'offre de soins et d'intégrer l'entrée annuelle de nouveaux patients. Un outil pilote a ainsi été développé pour la Bretagne et le Nord-Pas-de-Calais, l'objectif étant d'aider à la planification des schémas régionaux de santé.

III. Outils d'aide à l'allocation : le nouveau score cœur

Dr. Christian JACQUELINET, Agence de la biomédecine, explique que l'élaboration d'un score d'attribution en greffe cardiaque se justifie par les limites du système actuel. Le score cœur repose sur l'utilisation d'un index de risque cardiaque (ICAR) basé sur des critères objectifs et établi à partir d'un modèle de survie développé sur la population des patients inscrits en liste d'attente entre 2010 et 2014. Cet index a fait l'objet d'une publication récente dans *Transplantation*. Le score cardiaque prend en compte le groupe sanguin, la morphologie et le temps de trajet entre les lieux de prélèvement et de greffe. Il applique un facteur de pondération qui permet un appariement en âge entre le donneur et le receveur. Ce score prend également en compte le risque vital après greffe et évite d'attribuer des greffons à risque pour des receveurs trop à risque. Les simulations laissent espérer des résultats intéressants en termes d'équité, mais également sans doute d'efficacité. Ce score est également évaluable et évolutif, des critères donneurs pouvant être intégrés. Sa mise en œuvre est programmée pour janvier 2018.



Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe

La télémédecine au service des patients en attente de greffe ou greffés

I. La télétransmission des images appliquée à la transplantation

Dr. Olivier HUOT, Agence de la biomédecine, explique que l'objectif de l'outil développé par la DGOS et l'Agence de la biomédecine, aidées du GCS sesan et de l'industriel Etiam, est de transmettre aux équipes greffeuses des images anonymisées afin d'optimiser le processus de décision en évaluant avec plus de rapidité et de sécurité les organes et en évitant ainsi les déplacements inutiles. Les images sont stockées sur PACS (Picture Archiving and Communication System) et associées au dossier informatique Cristal. Elles peuvent ensuite être visualisées par les équipes en *streaming* ou en téléchargement, l'accès étant sécurisé. Après 3 mois d'évaluation de la solution dans le cadre de l'attribution d'organes thoraciques, la téléconsultation d'images à l'échelon national par la généralisation du programme « Cristal Image » à l'ensemble des établissements de santé pratiquant la greffe et/ou le prélèvement multi-organes a été finalisée en février 2017. Une évaluation à 1 et à 3 ans sera réalisée dans le cadre d'un PREPS.

II. Le suivi des greffons après le prélèvement : machines à perfusion et containers

Dr. Patrick JAMBOU, CHU Nice, et **Florian BAYER, Agence de la biomédecine**, insistent sur les enjeux du transport des greffons en termes de sécurité, de traçabilité et de logistique, et précisent que deux projets de la coordination hospitalière du CHU de Nice et de l'Agence de la biomédecine ont été développés. Le premier porte sur le développement avec l'aide de la Société E3 Cortex d'un container connecté pour le transport d'organes qui se fixe comme objectif de réduire de 20 % le temps d'ischémie froide. Le second consiste à suivre en temps réel des machines à perfuser les reins ORS (qui permettent de maintenir une perfusion pulsative et une température constante après prélèvement) en lien avec l'outil de cartographie interactif de l'Agence de la biomédecine. La traçabilité connectée permet ainsi d'améliorer les résultats des greffes, d'archiver les informations dans le dossier médical du donneur et de disposer d'une documentation objective des composantes du temps d'ischémie froide, afin d'énoncer des règles de bonnes pratiques.



III. Télésuivi accompagnement et téléexpertise pour faciliter l'accès à la greffe rénale en maladie rénale chronique (MRC)

Dr. Agnès CAILLETTE-BEAUDOIN, CALYDIAL, Lyon et CHU, Lucien Hussel, Vienne, insistent sur le rôle de la télémédecine pour faciliter l'accès à la greffe rénale en MRC, avant même que le patient ne soit transplanté. Deux expériences ont ainsi été menées en région Rhône-Alpes.

La première est la téléexpertise Sisra, qui consiste à mettre en place une WEB RCP afin de faciliter la réalisation des bilans de pré-transplantation rénale pour les patients complexes. L'objectif est d'éviter une perte de chance aux patients, mais également d'harmoniser les pratiques au niveau de la région. Une évaluation est prévue dans le cadre d'un PREPS.

La deuxième est le télésuivi accompagnement du patient atteint de MRC au stade 4, qui combine éducation thérapeutique (notamment *via* l'application numérique ap'Telecare) et télésurveillance, avec pour objectif de faciliter le parcours vers la greffe. L'étude médico-économique NeLLY PRME permettra d'évaluer le ratio coût/efficacité (impact clinique, qualité de vie...) en incluant 600 patients au niveau national.

IV. Télésuivi des patients greffés hépatiques au CHU de Tours

Muriel LAHAYE, HCL Lyon, représentant le Pr. Ephrem SALAMÉ, CHU Tours, indique que ce projet du Centre de Transplantation Hépatique du CHU de Tours est né en lien avec le centre hospitalier de Bourges. Des téléconsultations de suivi des patients transplantés hépatiques sont organisées depuis janvier 2016 afin d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant leur temps de trajet et de diminuer le coût du transport. Il est toutefois impératif de préserver la sécurité de la prise en charge en utilisant des logiciels performants (image, son, transmission des documents) et en prévoyant une infirmière sur place pour assurer un rôle d'accueil et d'accompagnement. Si les patients sont globalement très satisfaits de cette initiative, la téléconsultation mobilise des moyens supplémentaires, est chronophage et présente ainsi un coût supérieur, alors qu'elle n'est pas, à ce stade, associée à une tarification spécifique.



De l'innovation à la pratique

Les allogreffes innovantes

I. Greffe de membre supérieur : allogreffe versus appareillage

Lionel BADET, Responsable du service de Chirurgie-Transplantation, Hôpital Edouard Herriot, Lyon France

Le service de Chirurgie-Transplantation de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon réalise aussi bien des greffes de reins et de pancréas que les greffes composites, ayant la volonté d'apporter son expertise à des services encore éloignés de ces pratiques mais désireux de les développer. La première mono-transplantation de membre supérieur dans ce cadre a eu lieu en 1998, suivie deux ans plus tard de la première bi-transplantation. La greffe de membre supérieur a pour objectif de permettre, à terme, une reprise d'autonomie à des personnes devenues entièrement dépendantes des autres pour réaliser les gestes les plus élémentaires de la vie courante et en grande partie exclue de leur vie familiale.

En 2000, le Comité national d'éthique a statué de manière à autoriser en France uniquement les bi-transplantations, la balance bénéfices-risques, compte tenu notamment du traitement immunosuppresseur nécessaire, n'étant pas suffisamment favorable dans les autres cas.

Aujourd'hui, l'intervention chirurgicale nécessite douze heures, deux fois moins qu'à ses débuts. Le prélèvement peut durer entre 40 minutes et trois heures. L'activité reste d'une ampleur extrêmement limitée, puisqu'elle ne concerne que 26 centres au monde, dans 16 pays. Elle est réalisée le plus souvent suite à des explosions ou des traumatismes, mais également d'épisodes infectieux majeurs. A Lyon, seules sept transplantations ont été réalisées en l'espace de 17 ans. La dernière a nécessité une attente de trois ans avant qu'un donneur compatible ne puisse être trouvé. L'établissement veille néanmoins au maintien des compétences nécessaires en organisant des « répétitions » de l'intervention tous les six mois avec les 50 personnes nécessaires en bloc opératoire.

75 % des patients recensés au monde ont vécu des épisodes de rejets aigus durant la première année suite à la transplantation. Le non-respect du protocole post-opératoire concerne 20 à 30 % des patients, et ce malgré un suivi et un travail d'accompagnement très étroit du personnel soignant. Le registre international de suivi de la satisfaction des patients fait apparaître une augmentation de celle-ci à partir de la cinquième année, conditionnée notamment par la possibilité d'intégration sociale grâce à la reprise des activités du quotidien et la capacité à retrouver un emploi. Cette satisfaction est déclarée malgré une perte de la force musculaire d'environ 30 % et une sensibilité moindre.

S'agissant des prothèses, elles se caractérisent aujourd'hui par une augmentation de la complexité dans la gestion des commandes, un plus grand degré de liberté, une mobilité individuelle accrue des doigts, mais également une diminution de la force maximale et une difficulté à obtenir un recouvrement esthétique bien accepté. L'allogreffe de la main se situe entre la procédure expérimentale et la réponse thérapeutique traditionnelle. La plupart des pays occidentaux la classe dans le domaine de la recherche clinique.



II. Traitements complexes (greffons laryngo-trachéaux) : les produits de thérapies innovantes en chirurgie

Pr. Martin BIRCHALL, UCL London

Cette intervention se veut non un recensement des traitements complexes, de plus en plus impressionnants (reconstruction de la vessie ou du vagin du nourrisson), mais une présentation des difficultés rencontrées dans leur mise en œuvre en milieu clinique, plus précisément l'ingénierie tissulaire. La médecine régénérative est une stratégie thérapeutique encore en cours de développement, visant à réparer une lésion ou un organe malade grâce à des cellules souches qui vont se différencier pour remplacer les cellules lésées ou malades.

Le principal obstacle à la progression d'une acceptabilité de ces techniques réside dans leur reproductibilité, insuffisante à ce jour au-delà de la première année. Le secteur privé, qui apporte l'essentiel des ressources à la recherche dans d'autres domaines, se montre ici précautionneux. La recherche en milieu universitaire, quant à elle, est freinée par la préoccupation de la propriété intellectuelle : craignant de perdre l'exclusivité de leurs résultats, les universités rechignent à mettre en place les collaborations qui leur permettraient d'avancer plus rapidement.

Le dispositif de « *Compassionate Use* », programme international d'utilisation de thérapies expérimentales à titre exceptionnel permet de contourner certains de ces obstacles. Les essais cliniques commencés dans ce cadre risquent en revanche de se heurter à un manque de volontaires, à la nécessité d'une information plus large et plus poussée que face à des techniques classiques, et à la réaction imprévisible des médias comme du grand public, aujourd'hui aussi puissant que les médias suite à l'explosion de la communication par Internet.

Dans cette bataille difficile, il est conseillé de solliciter l'intervention des experts, des organismes publics, des bailleurs de fonds et des régulateurs et de garder à l'esprit les nombreux exemples de technologies controversées à leurs débuts mais aujourd'hui largement reconnues comme précieuses.



III. Transplantation utérine

Dr. Tristan GAUTHIER

La transplantation utérine concerne les femmes présentant une infertilité de l'utérus ou sans uterus, pour lesquelles la seule possibilité d'avoir un enfant est l'adoption. Son succès est défini par l'obtention d'une naissance, en moyenne après 1 an de stabilisation. La greffe est éphémère, c'est-à-dire peut être suivie d'une explantation.

La preuve du concept a été apportée par une équipe de l'académie Sahlgrenska, à l'Université de Gothenburg en Suède, à l'origine des cinq naissances réussies dans ce contexte. Des greffes ont été réalisées en Turquie, en Chine, en Arabie saoudite, aux Etats-Unis, au Brésil, en Allemagne et en République tchèque, avec l'espoir de naissances dans les mois prochains. La technique est autorisée en France, au Royaume-Uni et en Belgique, comme bientôt dans de nombreux autres pays.

Si les donneuses sont le plus souvent issues de la même famille, la première naissance a été obtenue grâce au don d'une femme de 62 ans, étrangère à la receveuse. Sur les 20 transplantations réalisées au total, l'on compte également 7 explantations.

Il s'agissait dans la majorité de donneuses vivantes. Le prélèvement sur une donneuse décédée présente toutefois l'avantage de pouvoir disposer de l'intégralité de la vascularisation et de ne pas pouvoir susciter de traumatisme.

L'étude mise en place en France aujourd'hui, essentiellement autour du CHU de Limoges, a attiré 170 couples, dont seuls 7 ont été inclus. Si les critères appliqués, nécessairement stricts, sont en partie à l'origine de cet état de fait, la faible acceptation par les autres équipes et par le grand public en général ont également constitué des obstacles.

IV. Les greffes de cornées

Pr. Marc MURAINÉ, CHU de Rouen

Les greffes de cornées sont parmi les greffes les plus pratiquées, donnant lieu à 8 000 prélèvements par an en France, pour 4 000 greffes réalisées et 6 500 nouveaux inscrits en 2016. Elle consiste à remplacer tout ou partie de la membrane transparente à l'avant de l'œil, devenue opaque ou s'étant déformée. L'opération peut être réalisée sur un patient déjà atteint de cécité (kératite, kératocône, brûlure chimique, séquelle de plaie), comme dans le cadre d'un soin d'urgence (perforation trophiques ou bactérienne).

La récupération visuelle évolue entre 1 mois et 1 an après l'intervention. Le taux de survie de la greffe passe de 80 à 90 % après un an, à 50 ou 60 % à 10 ans. Si le laser peut constituer un remplacement à la greffe dans certains contextes, on voit également se développer de nouvelles techniques de greffe, comme la greffe acellulaire, le retrait de l'endothélium, la thérapie cellulaire endothéliale, et les greffes partielles de la cornée.



— Organes et CSH : les besoins, le don et la greffe

Les techniques de perfusion et de conservation des organes

I. Perfusion ou réhabilitation pulmonaire

Pr. Olaf MERCIER, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, explique que la préservation dynamique utilisant les techniques de perfusion pulmonaire ex vivo (PPEV) a pour finalité de permettre une optimisation de l'organe, tout en servant de plateforme pour son évaluation, sa réparation et sa régénération. Au cours des dix dernières années, de nombreuses études ont démontré que la PPEV était une technique fiable et reproductible pour préserver efficacement, mais aussi pour ressusciter les greffons « vulnérables ». De nouvelles stratégies de préservation dynamique ont vu le jour avec les différentes techniques de PPEV disponibles, dans le but de diminuer le taux de refus de prélèvement pulmonaire, et ainsi augmenter le *pool* de greffons sans modifier les résultats à long terme de la transplantation pulmonaire. Les recherches continuent actuellement, notamment sur la perfusion dynamique avec machine mobile, afin de s'orienter à terme vers des « poumons 2.0. » résistant aux infections et aux virus et permettant de limiter l'inflammation. Les études médico-économiques seront toutefois cruciales.

II. Perfusion hépatique

Dr. Eric SAVIER, AP-HP, représentant le Pr. Olivier SCATTON, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, rappelle que trois voies principales permettent une préservation de l'organe. La première est la conservation statique hypothermique (CStH), mais celle-ci est inadaptée en cas d'utilisation de greffons fragiles comme ceux de donneurs âgés ou de donneurs décédés après arrêt circulatoire. La deuxième repose sur les machines de perfusion hypothermique, qui permettent d'améliorer la préservation. La troisième méthode consiste en l'utilisation de machines de perfusion normothermique (MPN). Cette technique permet de réhabiliter un organe et de donner du temps. Des greffons anormalement gras (stéatosiques) impropres à la greffe hépatique peuvent ainsi être testés et même corrigés, si cette anomalie est modérée. Cette technique paraît la plus intéressante, les prélèvements de foies stéatosiques risquant de devenir courants à l'avenir. En conclusion, les machines doivent, quel que soit leur degré de complexité, s'adapter au problème posé. Elles sont un moyen d'intégrer les sciences fondamentales à la perfusion hépatique.

III. Evaluation des résultats post-greffe des reins de donneurs à critères élargis mis sous machine à perfusion

Emilie SAVOYE, Agence de la biomédecine, indique qu'une étude a été menée pour évaluer les résultats des greffes avec des reins de donneurs « à critères élargis » (DCE) selon que le greffon a bénéficié d'une machine à perfusion (MP) ou d'une conservation classique (CS). Si la population MP est différente (donneurs et receveurs plus vieux et plus comorbides), l'étude a montré un effet protecteur sur le retard de reprise de fonction (RRF), confirmé au sein de la population des jumeaux. Les taux de survie à 1 an sont, par ailleurs, comparables et les durées d'hospitalisation plus courtes. L'évaluation du programme continue, notamment sur la survie à 3 ans. Une étude médico-économique sera également menée.



De l'innovation à la pratique

L'évolution des pratiques médicales à l'échelle du gène

I. Drépanocytose, la thérapie génique comme alternative aux allogreffes de moelle osseuse

Pr. Marina CAVAZZANA, Hôpital Necker, Paris, rappelle que plus de 400 000 personnes naissent chaque année atteintes de drépanocytose ou de thalassémie. Au cours de ces dix dernières années, l'approche thérapeutique basée sur l'addition d'un gène thérapeutique à l'aide d'un vecteur intégratif dans les CSH a démontré son potentiel curatif pour un nombre croissant de maladies héréditaires : le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome x (DICS-XI), le défaut en adénosine désaminase, la leucodystrophie métachromatique ou encore le syndrome de Wiskott-Aldrich. L'essai clinique de thérapie génique que vient de se terminer concernant les β -hémoglobinopathies a montré son efficacité chez les malades traités. Les CSH des patients étaient collectées par ponction sous anesthésie générale ou par mobilisation dans le sang périphérique. Les cellules ont ensuite été corrigées, avant d'être réintroduites. 18 patients ont ainsi été traités aux Etats-Unis et 4 en France. A partir de ce résultat très encourageant, une comparaison coût/efficacité de la thérapie génique et de la greffe allogénique HLA géno-identique a été menée avec l'aide de l'URC-ECO en vue d'une prise en charge par l'Assurance maladie. Les résultats préliminaires de cette étude menée sur des patients de l'hôpital Necker sont significativement en faveur de la thérapie génique, démontrant qu'elle serait médicalement et économiquement plus avantageuse dès lors qu'elle peut être mise en place. L'objectif est désormais de diminuer par 10 les coûts de cette thérapie par rapport à la greffe allogénique, en abaissant l'âge des patients traités et le coût de production du surnageant rétroviral. Le prochain essai inclura, par ailleurs, des patients atteints de vasculopathie cérébrale.

II. Implémentation du typage HLA par NGS en France

Pr. Jean-Luc TAUPIN, Hôpital Saint-Louis, Paris, rappelle que le système HLA (Human Leucocyte Antigen), qui représente chez l'homme la principale barrière immunologique à la transplantation d'organe et à la greffe de CSH, a été découvert dans les années 1950 par le Pr. Dausset. A l'origine, les méthodes d'analyse du gène n'existant pas, sa caractérisation fit appel aux seuls moyens disponibles, la sérologie, permettant de définir à l'aide d'anticorps les produits protéiques de ces gènes ou antigènes HLA et donc d'établir le « typage HLA » des individus. Le premier gène HLA a été cloné en 1980, et depuis, la biologie moléculaire de l'ADN a progressivement remplacé la sérologie et considérablement augmenté notre connaissance du polymorphisme HLA, bien que les méthodes utilisées (RFLP, SSO et SSP) n'étudient que certaines parties des gènes HLA, celles connues pour être les plus variables. En effet, seul le séquençage est capable d'analyser la totalité d'un gène, HLA ou autre. Bien qu'il soit possible depuis plus de 30 ans, il ne se démocratise que depuis quelques années seulement, sous sa forme la plus évoluée, appelée NGS (Next-Generation Sequencing), capable d'explorer en une fois l'ensemble des gènes HLA d'intérêt médical et dans leur quasi-intégralité, nucléotide après nucléotide. Le NGS requiert une haute technicité, mais est relativement rapide, applicable en routine sur de grandes séries, très performant et d'un coût raisonnable grâce aux progrès de l'informatique. En améliorant notre connaissance du degré de non-identité HLA entre donneurs et receveurs, il devrait permettre de mieux comprendre et d'expliquer la notion d'incompatibilité, et donc d'améliorer la prise en charge des patients, tous les gènes HLA ayant un rôle immunologique en transplantation et en greffe.



De l'innovation à la pratique

Les avancées technologiques au service des patients

I. Bio-impression et greffe de tissus

Fabien GUILLEMOT, INSERM, Bordeaux, explique que les méthodes d'ingénierie tissulaire visent à développer des tissus biologiques à même de restaurer les fonctions des tissus déficients de l'organisme (médecine régénératrice), ou encore de servir de modèles physiologiques pour des études pharmacologiques ou toxicologiques (tests tissulaires *in vitro*). Les techniques usuelles d'ingénierie tissulaire s'appuient principalement sur la conception de biomatériaux macroporeux appelés « scaffolds » et sur leur association avec des cellules. En dépit d'importantes recherches, les obstacles commerciaux, réglementaires et éthiques, mais aussi scientifiques ayant trait notamment à la capacité de reproduire la complexité des tissus natifs, limitaient jusqu'à présent leurs applications cliniques à des structures relativement simples, fines ou avascularisées. En réponse à ces limites, la bio-impression permet de créer des organisations spatiales des différents constituants des tissus, visant à produire des tissus biologiques de façon automatisée en organisant couche par couche les différents constituants des tissus biologiques selon des structures prédéfinies et personnalisables par conception numérique. Plusieurs techniques de bio-impression ont été développées à l'échelle internationale : l'impression jet d'encre, l'impression par micro-vanne, la bio-impression assistée par laser et la bio-extrusion. Les travaux menés depuis 2005 au sein de l'INSERM et l'Université de Bordeaux, puis depuis 2014 au sein de Poietis ont conduit à la mise au point de dispositifs innovants de bio-impression par laser. En permettant d'imprimer cellule par cellule, cette technologie procure l'avantage unique de contrôler l'organisation des constituants tissulaires à l'échelle cellulaire, ouvrant ainsi des perspectives de fabrication de tissus biologiques de façon automatisée, reproductible et en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Des projets de bio-impression sont en particulier développés dans le domaine dermatologique, notamment *via* l'impression de fibroblastes, de kératinocytes ou encore de collagène de type 1. Certaines expériences menées permettent également de montrer le lien entre le positionnement des cellules et la réparation du tissu osseux, ce qui témoigne du potentiel de la bio-impression pour contrôler les interactions cellulaires en jouant sur les aspects spatiaux.

II. La banque d'hépatocytes et de cellules souches hépatiques

Pr. Etienne SOKAL, Hôpital de Louvain, précise que la mission de la banque d'hépatocytes et de cellules souches hépatiques des Cliniques Universitaires St Luc est de collecter du tissu hépatique destiné à la thérapie cellulaire. Les cellules hépatiques matures – hépatocytes – peuvent être infusées à des patients souffrant de maladies métaboliques hépatiques, dans le but de restaurer partiellement une activité enzymatique déficiente. A partir des cellules du foie, il est également possible d'isoler et de cultiver des cellules souches mésenchymateuses hépatiques (MSC). La culture permet leur amplification à grande échelle. Les MSC de foie ont une capacité de différenciation hépatocytaire et exercent également une activité paracrine immunomodulatrice, anti-inflammatoire et



anti-fibrotique. Elles peuvent dès lors être utilisées dans des maladies acquises du foie. Ces cellules cultivées font partie de la classe des médicaments de thérapie innovante. Quelques patients ont été traités au moyen de cellules souches produites au centre de thérapie cellulaire dans le cadre de l'exemption hospitalière. Une *spinoff* de l'Université catholique de Louvain, Promethera Biosciences, développe par ailleurs cette application clinique dans un cadre pharmaceutique. Les cellules fraîchement isolées sont utilisées pour le traitement de maladies métaboliques. Les cellules cryo-préservées permettent d'obtenir la matière première pour la production de MSC, qui est utilisée dans une indication de maladies métaboliques et de maladies inflammatoires (fibrose du foie).

III. L'ingénierie génomique : intérêt thérapeutique

Pr. Alain FISCHER, Hôpital Necker, Paris, insiste sur les nouvelles perspectives ouvertes par les développements de l'ingénierie génomique, fondés sur l'emploi de ciseaux moléculaires capables de couper l'ADN à façon en un endroit précis. L'outil CRISPR-Cas9 dérivé des moyens de défense bactériens contre les phages s'avère, à cet égard, particulièrement maniable et performant. Son application dans le domaine de la recherche fondamentale est aujourd'hui universelle et ne pose pas de questions particulières dans les domaines réglementaires et éthiques. Cet outil peut être utilisé dans le but de corriger une maladie génétique ou de conférer une propriété nouvelle à une cellule d'intérêt thérapeutique. De premiers essais cliniques ont d'ailleurs débuté en cancérologie. Si la faisabilité des approches d'inactivation génique paraît forte, elle l'est moins quant aux approches de correction génique qui requièrent un taux d'efficacité élevée, difficile à atteindre dans les cellules souches (*off targets*). Les questions de sécurité inhérentes à de possibles cassures non spécifiques du génome doivent par ailleurs encore être examinées. Quant à la réglementation en vigueur pour la thérapie génique, elle ne devrait pas nécessiter d'aménagement dans le cadre des méthodes actuelles. Il n'en va toutefois pas de même en ce qui concerne une potentielle utilisation de ces techniques dans le but d'améliorer les performances humaines ou de modifier le génome germlinal (héritable). Cette dernière approche est théoriquement applicable au premier stade de l'embryon et pourrait servir à « réparer » une maladie héréditaire grave. L'intérêt très limité de cette approche, les incertitudes quant aux effets à long terme des modifications du patrimoine génétique héritable et les questions d'éthique soulevées en termes de consentement n'incitent pas à lever l'obligation actuelle. En revanche, il paraît souhaitable et raisonnable d'autoriser l'application de l'ingénierie génomique à une meilleure compréhension en laboratoire des premières étapes de l'embryogenèse humaine.



De l'innovation à la pratique

Le séquençage haut débit : une innovation au service du diagnostic en génétique

I. Le séquençage haut débit en 2017

Pr. Jean-Louis MANDEL, Université de Strasbourg, souligne l'impact décisif des progrès réalisés dans le domaine du séquençage de l'ADN en matière de diagnostic et de prise en charge des maladies génétiques. Des applications majeures dans l'analyse des anomalies génétiques (somatiques ou germinales) dans les cancers permettent déjà de prédire, pour certains d'entre eux, la prise en charge thérapeutique la plus adaptée. Sont développées des approches de panels de gènes ciblant une pathologie spécifique (cancers du sein familiaux...), ou large (déficience intellectuelle monogénique...), d'exomes et de séquençage du génome complet (simplex ou en trio). Chaque approche présente ses avantages et inconvénients, que ce soit en termes financiers, techniques et éthiques. Cette évolution vertigineuse rend obsolètes les études nationales affinées de coût/efficacité dès qu'elles sont achevées, et oblige à une veille active au plan international. Elle pose aussi le problème de la prise en charge de ces tests, mais aussi de leur développement et validation, en garantissant une qualité homogène au plan national. La France a déjà pris un retard certain dans ce domaine par rapport à des pays tels que les Etats-Unis ou le Royaume-Uni, qui compte par exemple un laboratoire unique, Genome England, pour la réalisation et l'analyse primaire des génomes dans les cas de maladies rares et cancers. Des projets pilotes doivent ainsi rapidement être conduits autour de certaines applications, comme la détection et la prise en charge raisonnée des données incidentes, ou la question des dépistages dans la population générale, notamment dans les cas de mutations BRCA1/2 ou de dépistage des couples à risque de transmettre des maladies récessives pédiatriques sévères.

II. Le séquençage haut débit dans le parcours de soins

Pr. Florent SOUBRIER, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, insiste sur le progrès que constituent le séquençage haut débit et l'étude de l'exome complet (et non une approche limitée à TruSight One), dans l'amélioration du taux d'élucidation diagnostique. Que ce soit dans le cadre des cardiomyopathies hypertrophiques, qui constituent la première cause de mort subite chez le sportif, de la déficience intellectuelle et des anomalies du développement, ou encore des diabètes monogéniques, cette avancée permet, non seulement de mieux diagnostiquer, mais également de rechercher des atteintes associées, proposer le cas échéant un traitement ciblé sur la cause génétique et dispenser un conseil familial. De nombreuses mutations sont toutefois identifiées sur de « nouveaux gènes », rendant l'interprétation difficile. Afin de faire face à ces défis, des sites internet tels que Genematcher qui regroupent des cas cliniques facilitent les échanges entre équipes scientifiques et médicales. La collaboration est, en effet, plus que jamais nécessaire pour faire avancer les connaissances et améliorer la prise en charge.



III. Le séquençage haut débit : le regard d'une association de patients

Christian COTTET, AFMTELETHON – Evry, rappelle que l'errance diagnostique reste encore importante pour les maladies rares, et ce, malgré les progrès accomplis. Cette errance est responsable d'un gaspillage de ressources médicales et d'une aggravation de l'état des malades. Elle retarde également les possibilités de conseil génétique et l'accès au progrès thérapeutique. Après deux plans de santé publique pour les maladies rares et le lancement du plan Médecine génomique 2025, les connaissances, les outils et les infrastructures sont en place ou en passe de l'être, et les outils de la génomique à haut débit apportent un espoir nouveau afin d'atteindre l'objectif de zéro patient en errance diagnostique à 5 ans. Il faudra néanmoins pour cela :

- mobiliser les filières de santé et les plateformes de diagnostic pour cartographier et organiser nationalement l'articulation et la complémentarité des champs d'expertise pour le diagnostic ;
- déployer le plan « Médecine génomique 2025 » et l'adapter à l'organisation du système de santé pour les maladies rares, en intégrant les outils de la génomique (NGS) au parcours diagnostique ;
- lancer un grand plan d'action mobilisateur, « un diagnostic pour chacun », mobilisant tous les acteurs.

Le parcours diagnostique doit être financé par l'inscription immédiate de tous les actes à la nomenclature de l'Assurance maladie, notamment ceux relevant de la génomique à haut débit. Des ressources humaines doivent également être mobilisées, formées et sensibilisées. Le nouveau plan devra avoir comme ambition de mettre fin aux inégalités d'accès aux nouvelles technologies génomiques.



International – Europe

Comment accompagner l'innovation dans la prise en charge des patients en attente de greffe ?

I. Restitution des travaux du 7^e colloque France-Maghreb sur la transplantation, Sousse, Tunisie, 7 et 8 avril 2017

Pr. Rafika BARDI, Centre National pour la Promotion de la Transplantation d'Organes, Tunis, et Dr. Karim LAOUABDIA-SELLAMI, Agence de la biomédecine, précisent que le 7^e colloque France-Maghreb sur la transplantation, qui s'est déroulé en Tunisie les 7 et 8 avril derniers, a réuni 400 personnes sur « Le rôle des médias et des sociétés civiles et savantes dans la promotion du don d'organes et de tissus au Maghreb ». Ce colloque, démarré en 2003 à Marseille, se déroule tous les deux ans et à tour de rôle en France (2003 et 2012), au Maroc (2005 et 2015), en Tunisie (2007, 2017) et en Algérie (2010). Il s'agit d'une plateforme d'échanges d'expériences abordant les aspects stratégiques et organisationnels du développement du don, du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de CSH, et réunissant les principaux acteurs de la transplantation de ces pays. Ce colloque a été peu à peu élargi à différents pays africains. Les ateliers organisés ont abouti à l'établissement de plusieurs recommandations pour faire face à la situation actuelle de pénurie d'organes :

- faire du don d'organes une priorité de santé publique ;
- définir des règles, des messages clairs et des symboles ;
- communiquer, faire savoir et fédérer ;
- veiller à la cohérence des messages ;
- développer la synergie d'action des différentes parties prenantes.
- Un point sera effectué sur l'application de ces recommandations dans deux ans, à l'occasion du 8^e colloque France-Maghreb sur la transplantation qui se déroulera en Algérie.

II. La création d'une Agence nationale des greffes en Algérie

Dr. Radhia KRAIBA, Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme Hospitalière au Ministère de la Santé, Alger, rappelle que l'Agence Nationale des Greffes (ANG), créée en 2012, est une agence nationale et publique à but non lucratif. Elle organise et supervise l'ensemble des processus de transplantation. Elle autorise et contrôle le respect des clauses légales et réglementaires du don et de la transplantation. Elle met en place les coordinations hospitalières du prélèvement, la liste nationale d'attente, les règles d'attribution et de répartition des greffons dans le respect des règles de bioéthique. Pour le donneur vivant apparenté, la réglementation inclut l'élargissement du cercle familial, la déclaration du don au tribunal, la mise en place d'un comité donneur vivant indépendant et l'introduction du don croisé. Pour le donneur décédé, la notion de « consentement présumé » avec avis de la famille a été retenue. Seuls les établissements publics sont autorisés à prélever et à greffer. Seuls les établissements hospitaliers disposant d'une organisation médico-technique nécessaire et d'une coordination hospitalière sont autorisés à effectuer les prélèvements d'organes et de tissus. Un



minimum d'activité annuelle de 15 greffes a été retenu, l'objectif étant d'atteindre 50 greffes par an. Un groupe d'experts de l'ANG élabore avec les experts de l'ABM les règles de bonnes pratiques pour la sélection et l'inscription des patients en attente de greffe. Des coordinations hospitalières de prélèvement pour le donneur décédé sont par ailleurs mises en place. Enfin, un logiciel permet le suivi partagé du receveur et du donneur vivant. Des actions de formation et de sensibilisation ont parallèlement été déployées, l'objectif étant d'expliquer « pourquoi donner ». Les greffes d'organes et de CSH ont ainsi permis la mise en place de structures de greffes et la constitution d'équipes performantes, mais ont montré leurs limites en matière d'organisation générale de la greffe et d'équité pour son accès. Seule une organisation systémique de l'activité de transplantation en amont et en aval des structures de greffes avec l'ANG, la direction générale des services de santé et la direction des systèmes d'information permettra d'atteindre les objectifs fixés.

III. Développement des registres Insuffisants rénaux chroniques terminaux (IRCT) en Afrique

Dr. Mohamed Ibrahim Alex MOUDACHIROU, Société Ivoirienne de Néphrologie, CHU de Yopougon, Abidjan, rappelle que l'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème de santé publique, nécessitant de plus en plus de données pour organiser l'offre de soins. La mise en place d'un registre en Côte d'Ivoire est issue d'une initiative de la Société savante de Néphrologie nationale et vise :

- pour les patients : l'amélioration de la prise en charge et de la survie, et la réduction des hospitalisations ;
- pour les professionnels de la santé : la mise à disponibilité de données détaillées sur les patients et la facilitation des travaux de recherche ;
- pour les pouvoirs publics : la planification de l'offre de soins, une meilleure organisation, un meilleur contrôle et une meilleure distribution des ressources de soins de santé.

Dr. Cécile COUCHOUD, Agence de la biomédecine, insiste sur l'innovation que constitue un tel registre dans la mesure où il permet :

- un décloisonnement en offrant une vision globale de la prise en charge de l'ensemble des patients et en rapprochant l'ensemble des acteurs ;
- une amélioration de la qualité en facilitant l'évaluation des pratiques et l'identification des risques sanitaires ;
- une meilleure anticipation en fournissant de l'information et en étant un outil d'aide à la décision en santé publique.

Ainsi, un registre de ce type constitue-t-il un défi pour l'organisation de la prise en charge des patients, la culture des décisions « basées sur les faits » et la collaboration entre professionnels.

Dr. Antoine STEPHAN et Farida YOUNAN, Association Organ Donation Lebanon, Beyrouth, insistent sur l'importance de la création d'une agence nationale pour le don et la transplantation d'organes. Cette démarche permet en particulier de mettre en place une liste d'attente unique regroupant l'ensemble des donneurs potentiels. D'importantes actions de communication et de sensibilisation ont parallèlement été menées au Liban. Il est par ailleurs essentiel d'assurer à ces organismes l'appui et le budget nécessaires pour leur permettre de fonctionner.



Le programme Maastricht III à l'échelon européen

I. Expérience Euro Transplant

Pr Patrick EVRARD, Service des Soins Intensifs et transplantation pulmonaire, CHU UCL

Namur, souligne la forte croissance annuelle de la transplantation. L'OMS se félicite de plus de 100 000 transplantations en 2014. Néanmoins, les transplantations recouvrent moins de 10 % des besoins de la planète.

Au sein de la communauté européenne, la différence entre le nombre de patients transplantés et les personnes inscrites sur liste d'attente reste importante, quelles que soient les transplantations. En 2012, 3 773 patients sont décédés en liste d'attente.

Comment est-il possible d'agir pour y remédier ? Le retour aux transplantations à partir d'un donneur à cœur non battant (arrêt circulatoire) constituerait peut-être une solution.

En 1995, l'organisation d'un *workshop* d'utilisateurs donne lieu à une première classification :

- type 1 : la situation n'est pas contrôlée (« uncontrolled ») ;
- type 2 : la réanimation s'avère infructueuse (« uncontrolled ») ;
- type 3 : l'arrêt des traitements en soins intensifs (« controlled ») ;
- type 4 : un arrêt cardiaque alors que le patient est déjà déclaré en état de mort cérébrale (« controlled »).

Euro Transplant concerne huit pays et 135 millions d'habitants, ce qui engendre des problèmes d'harmonisation et d'alignement. La majorité des transplantations effectuées concernent le type 3.

Parmi ces huit pays, la loi interdit pour trois d'entre eux de réaliser des prélèvements en arrêt circulatoire : l'Allemagne, la Croatie et la Hongrie. Parmi les cinq pays restants, qui l'autorisent, seuls trois la pratiquent : l'Autriche, la Belgique et les Pays-Bas.

Au niveau européen, aucune disposition juridiquement contraignante ne l'empêche. Les deux *pools* sont recevables et doivent pouvoir être développés.

La Belgique ne voit pas d'inconvénient à appliquer des mesures de préservation spécifiques pour les organes chez le donneur, en se fondant sur la loi des droits du patient et la loi sur la transplantation. En revanche, ces mesures sont interdites aux Pays-Bas.

La Belgique a réuni ses professionnels médicaux (urgentistes, anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens, coordinateurs de transplantation, représentants juridiques et éthiques, représentants du ministère de la Santé) pour établir un protocole national et définir une classification. Dans les deux premières catégories, l'arrêt cardiaque peut survenir en dehors de l'hôpital ; les catégories 3 et 4 restent inchangées. En revanche, une cinquième catégorie a été ajoutée pour intégrer le prélèvement d'organes à partir de l'euthanasie.

Aucun critère d'âge et aucune biopsie ne sont nécessaires pour qu'un patient soit donneur de rein. Les contre-indications sont identiques. Le prélèvement se réalise sans machine, par une sternolaparotomie et une plégie directe.

Le receveur doit être informé par Euro Transplant et inscrit en liste d'attente.



Un donneur donne son rein dans le *pool* de répartition d'Euro Transplant, selon un système de points qui respecte les facteurs d'attribution classiques : l'urgence médicale, la probabilité de *mismatch*, le temps depuis la dialyse, etc. Toutefois, le greffon ne peut être attribué que dans un pays permettant le prélèvement à cœur non battant.

S'agissant des autres organes, le donneur en arrêt circulatoire présente les contre-indications d'un donneur en mort encéphalique. Le prélèvement s'effectue toujours sur sternolaparotomie avec plégie directe. L'allocation des organes est dans ce cas limitée aux pays qui autorisent le prélèvement. Elle peut être réalisée quelques heures avant.

Les Pays-Bas, l'Autriche et la Belgique élaborent des protocoles nationaux pour harmoniser et améliorer les résultats, dans l'objectif éventuel de remettre en place des protocoles de type 2.

II. Expérience espagnole

Dr David PAREDES, Médecin Coordinateur de Transplantation Hôpital Clinic, Université de Barcelone, présente les résultats de son expérience de transplantation en Espagne.

En 1985, en Espagne, un consensus national a été élaboré. Celui-ci interdisait le type 3, mais autorisait le type 2. Au début de 2001, la loi a évolué : il est devenu possible de réaliser des interventions auprès des potentiels donneurs, y compris avant que ceux-ci soient déclarés décédés.

Une importante discussion a eu lieu avec le comité d'éthique. Quelques hôpitaux ont accepté d'hépariniser et/ou de poser une canulation pour la CNR avant le DC. D'autres s'y sont opposés et ne mette la CNR qu'après la mort. Les deux possibilités coexistent donc actuellement en Espagne.

En raison de l'amélioration de la situation de la santé au niveau européen, le nombre de morts encéphaliques en Espagne devrait diminuer progressivement. Néanmoins, grâce à l'élargissement des critères d'acceptation des donneurs, un nombre équivalent de donneurs pourrait être maintenu en soins intensifs.

Presque 40 % des potentiels donneurs n'entrent jamais en soins intensifs, ce qui permet d'envisager des améliorations. L'identification précoce des potentiels donneurs lorsqu'ils arrivent à l'hôpital paraît essentielle, tout comme l'identification de conflits éthiques.

En Catalogne, un travail a été réalisé sur le type 2. L'expérience accumulée au cours des années sur le type 2 a ensuite été mise à profit sur le type 3. Les techniques de perfusion utilisées sont le refroidissement rapide d'organes et la récupération de la perfusion d'organes avec du sang normothermique.

En 2012, un consensus national a été établi en Espagne concernant le type 3. Parallèlement, une grande campagne de communication a eu lieu dans l'ensemble du pays.

S'agissant d'un donneur de type 3, avant la déclaration de la mort, les canules sont déjà placées. Après la déclaration, la préservation locale est mise en œuvre. Il est procédé à une extraction uniquement en cas de prélèvement de rein, et non de foie.

En Espagne, quatre grands centres appliquent les mêmes critères pour le type 2 que pour le type 3 : l'ensemble des reins sont placés sous machine à perfuser.

L'utilisation du type 3, qui était à l'origine moindre, est désormais presque exactement égale au nombre de morts encéphaliques. Sa fréquence a dépassé celle de type 2.



III. Expérience française

Dr Michel VIDECOQ, Coordinateur des prélèvements d'organes et de tissus, CHU de Nantes, présente les résultats de l'expérience du CHU de Nantes après 22 mois d'activité.

Dans le cas de Nantes, deux sites de prélèvement étaient séparés de 10 kilomètres. Quatre services de réanimation devaient démarrer la CRN, soit la canulation après le décès, dans un délai inférieur à 15 minutes en chambre de réanimation.

Aucun moyen supplémentaire n'a été attribué par les hôpitaux pour mettre en place cette activité. Pour des raisons pratiques, c'est une infirmière de coordination qui a pris en charge la CRN. L'équipe de coordination a donc été tenue d'innover dans ses pratiques.

Une école de formation a été validée avec le label « Agence de la biomédecine. » Les urologues ont été formés à la pose de canules de CRN et à la perfusion de reins sur machine. La coordination s'est formée à l'instrumentation de la pose des canules et à la gestion de la CRN.

Les équipes de réanimation dressent un bilan positif de ce programme, qui a permis de progresser dans la pratique de l'arrêt thérapeutique. De plus, cette démarche contribue à la réflexion éthique.

Sur 22 mois, 48 donneurs ont été recensés, dont 92 % d'hommes. Leur âge moyen s'élève à 49 ans. Le délai entre l'admission et la décision d'arrêt thérapeutique s'établit à environ cinq jours et demi. Seuls 50 % des donneurs ont pu être prélevés ; leur moyenne d'âge s'élève à 53 ans.

La répartition par centres progresse chaque mois, avec une activité soutenue. En mars dernier, 145 donneurs ont été recensés sur neuf sites. 75 donneurs ont été prélevés. Trois greffes pulmonaires ont été réalisées en région parisienne, ainsi que 37 greffes hépatiques et 133 greffes rénales, avec de très bons résultats dans l'ensemble.

A Nantes, une formation DDAC-M3 a été mise en place au centre de simulation. Celle-ci a pour objectif de permettre aux professionnels d'appréhender l'organisation pratique et technique d'un prélèvement de catégorie 3 de Maastricht, et d'appréhender les enjeux relationnels permettant de concilier la démarche d'accompagnement de fin de vie et le projet de don d'organes.

Dr Laurent MARTIN-LEFEVRE, Médecin coordonnateur, CHD La Roche-sur-Yon, présente l'expérience de son CHD, dans un bassin de population d'environ 500 000 habitants, qui a eu lieu en 2015.

53 demandes de dons ont été effectuées pendant la période, dont les deux tiers ont été anticipés.

La participation au programme Cristal Action a permis d'estimer le nombre de donneurs recensés (selon les critères de Maastricht 3) ainsi que les donneurs prélevables. Ce programme a donné lieu à quatre à cinq donneurs relevés supplémentaires par an, soit 20-25 % d'augmentation d'activité.

Le service de réanimation a participé à de nombreux travaux autour de la fin de vie en réanimation et a mis en place des travaux de communication avec les proches.



90 % des patients ventilés avec une décision d'arrêt des traitements ont été extubés dans l'établissement, ce qui représente un taux élevé. Un consensus sur la sédation analgésique a été trouvé chez les patients en post-extubation.

Le programme, qui a été mis en place sur 10 mois seulement, a cependant nécessité une communication de grande ampleur, compte tenu des craintes qui ont été exprimées à la fois à l'échelle de l'établissement (contraintes éthiques, etc.) et au sein des services impliqués.

Un programme de formation a été mis en place, a concerné l'ensemble du personnel de réanimation, pour une dépense totale de 15 000 euros.

Il convient de poser la question d'un abord trop tardif du don. En effet, le protocole national M3 précise que la question du don doit être uniquement abordée après la décision de LAT. Peut-être faudrait-il inclure le sujet du don lors de la discussion de décision de LAT et de ses modalités ?

Le M3 a permis une augmentation des prélèvements de 17 % sur 19 mois, en répondant à la demande du défunt et des proches. Cette procédure apparaît bien codifiée, mais elle nécessite une information importante ainsi qu'un apprentissage de la part de l'établissement.

La question d'un nombre minimal de M3 à réaliser chaque année se pose, et donc celle d'une coopération nécessaire entre les coordinations d'une même région, par exemple par la création d'une astreinte commune pour le M3.



Le programme et les actions mises en place à l'échelon européen

I. Variations internationales de prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC) modérée et avancée - Etudes CKD-REIN et CKDopps

Dr Bénédicte STENGEL, CESP, INSERM U1018, Université Paris-Saclay, présente le programme sur lequel elle travaille à l'Agence de la biomédecine depuis 2011, après avoir obtenu un financement important du programme Investissements d'Avenir.

Une large étude de cohorte internationale a été réalisée sur la maladie rénale chronique.

Alors que 75 000 patients sont actuellement déclarés comme étant dialysés ou greffés pour une défaillance rénale, en réalité, la maladie rénale chronique touche 10 % de la population environ, soit plus de 5 millions de personnes.

Le défi actuel consiste à diagnostiquer ces malades et à leur faire recevoir un traitement approprié afin d'éviter qu'elles évoluent vers le stade de défaillance rénale terminale.

Dans ce domaine, les pays peuvent être divisés en deux grandes catégories :

- les pays où les programmes de préventions de la maladie rénale chronique commencent à produire une baisse de l'incidence de cette insuffisance, tels que le Canada et certains pays européens (Danemark, Suède et Ecosse) ;
- les pays, dont la France, dans lesquels l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale continue d'augmenter.

Divers facteurs permettant de réduire les besoins en dialyse et en greffe sans réduire l'incidence de l'insuffisance rénale terminale. En outre, des programmes de prévention primaire et de prévention secondaire permettent de diminuer l'incidence vraie de l'insuffisance rénale terminale.

L'ensemble de ces méthodes a fait l'objet d'une évaluation en 2012. A cette occasion, 110 recommandations ont été émises.

L'étude CKDopps a pour objectif d'identifier les pratiques néphrologiques qui sont associées à un meilleur pronostic chez les patients qui présentent une maladie rénale chronique modérée ou avancée. Elle inclut plus de 12 000 patients dans le monde, à partir d'échantillons représentatifs de consultations de néphrologie. Les Etats-Unis, le Brésil, l'Allemagne, la France et le Japon participent à cette étude. Les trois quarts des efforts ont été accomplis, 9 000 patients ayant déjà été inclus.

L'étude CKD-REIN fait partie de l'étude CKDopps mais recueille davantage d'informations, notamment par le biais d'une biobanque. Elle repose sur un échantillon représentatif d'établissements et de patients.

La comparaison internationale de cette pratique montre que les patients sont légèrement plus âgés en Allemagne que dans les autres pays. Le nombre d'hommes et de femmes est à peu près équivalent au Brésil, en Allemagne et aux Etats-Unis, mais beaucoup moins en France.



Les recommandations émises pour le suivi et la prévention de la progression de la maladie rénale chronique sont les suivantes :

- la surveillance de l'albuminurie ou de la protéinurie : les recommandations KDIGO préconisent de mesurer plutôt l'albuminurie, qui constitue un meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire et du risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale ;
- la pression artérielle : chez les patients qui ne présentent pas d'albuminurie, une pression artérielle contrôlée de moins de 140-90 est recommandée ;
- l'inhibition du SRA.

En France et en Allemagne, les prescriptions de médicaments ciblant le SRA sont très importantes, contrairement aux Etats-Unis. S'agissant du contrôle glycémique, peu de différences sont observées selon les pays.

En outre, les KDIGO préconisent de dispenser des conseils diététiques dans le cadre d'un programme d'éducation sur l'alimentation. En France, à peine une personne sur 4 consulte un diététicien lorsqu'elle est suivie en néphrologie pour une maladie rénale chronique.

Les variations de prise en charge pourraient expliquer en partie les différences observées d'incidence de l'insuffisance rénale terminale et sa tendance dans le monde. Cependant, des analyses restent nécessaires pour mieux évaluer l'impact des recommandations sur le pronostic et pour les appliquer au mieux.

II. Mise à disposition des greffons en Europe : la plateforme FOEDUS

Dr Candide FONT-SALA, Swisstransplant, Berne, souligne l'augmentation des demandes d'organes, en lien avec la progression actuelle de la médecine.

C'est dans un souci de diminution de l'écart entre l'offre et la demande des organes au niveau européen qu'a été créée la plateforme FOEDUS d'échange d'organes.

Son objectif premier consistait à augmenter les chances d'un patient inscrit sur liste d'attente d'être greffé. Elle visait également à faciliter les échanges d'organes en l'absence d'un receveur national. Enfin, elle devait permettre de transmettre les demandes de greffons pour les patients en situation de grande urgence.

La plateforme FOEDUS a été créée le 1^{er} juin 2015. Après un an et demi de pratique, en plus de la mise en place d'un portail internet, l'Agence de la biomédecine a élaboré une fiche internationale pour les échanges d'organes.

En 2016, 169 demandes ont été réalisées via la plateforme. 35 de ces demandes concernaient des patients de moins de 18 ans. Au total, 219 offres ont été recensées. Il reste toutefois à travailler sur la qualité des données recueillies. De plus, chaque pays doit déclarer les greffes qui ont été réalisées, ce qui n'est pas encore le cas.

Un groupe de travail européen a été mis en place et une synthèse transversale a été rédigée pour tenir compte des dernières mises à jour des recommandations pédiatriques pour la prise en charge des donneurs.

Il est désormais envisagé que les pays prélèvent les uns pour les autres, afin d'éviter que les équipes de greffe se déplacent dans un autre pays pour procéder au prélèvement. A cet effet a été créée la *South Alliance for Transplant* en octobre 2012, qui constitue une alliance entre la France, l'Espagne, l'Italie, la Suisse, le Portugal et la République tchèque.



III. Le don croisé en Europe – Etat des lieux

Dr Marie-Alice MACHER, Agence de la biomédecine, dresse un état des lieux du don croisé en Europe, à partir des données recueillies par le biais d'une collaboration européenne.

Plus d'une paire donneur-receveur sur deux reste exclue de la greffe avec donneur vivant pour des raisons médicales. L'incompatibilité entre donneur et receveur représente près de 40 % des incompatibilités ABO.

Le don croisé vise à élargir les possibilités de greffes avec donneur vivant, grâce à des échanges de greffons entre des paires et les greffes compatibles, qui offrent une espérance de survie du greffon optimal.

Jusqu'à récemment, la pratique quasi exclusive était celle de greffes compatibles dans le système des groupes sanguins. Cependant, en raison de la fréquence importante des incompatibilités, les greffes incompatibles se sont multipliées : la greffe ABO incompatible, la greffe HLA incompatible.

Globalement, les greffes incompatibles, complexes, ne sont pas toujours possibles, notamment en raison d'un manque de moyens techniques et immunologiques.

Dans ce contexte, le don croisé apporte une possibilité de greffe optimale. Quant au « don croisé mixte », il permet d'augmenter les possibilités de greffe des hyperimmunisés.

Depuis 2016, le projet européen ENCKEP réunit 23 pays dans l'objectif d'analyser et de comparer les pratiques, d'optimiser les modèles d'échanges au niveau national, et de développer un prototype d'échange au niveau supranational.

Sur les huit pays qui disposent déjà d'un programme national, la plupart acceptent qu'un receveur dispose de plusieurs donneurs ; ce n'est toutefois pas le cas de la France et de l'Italie, qui n'acceptent qu'un seul donneur par receveur.

Le type d'échanges autorisé est au minimum, pour l'ensemble des pays, le doublet. La plupart des pays autorisent le triplet, mais pas la France et le Portugal.

Sur les huit programmes nationaux, ceux des Pays-Bas et du Royaume-Uni se montrent très efficaces. Le programme de l'Espagne est en cours de développement. A Prague, un programme non national est actif.

En France, le programme fonctionne difficilement en raison de son caractère restreint. Seules 72 paires ont été formées, alors que le programme a débuté fin 2013. Au total, 12 greffes seulement ont été réalisées.

Le programme européen permettra d'édicter de bonnes pratiques et des recommandations, afin d'améliorer à terme les systèmes d'échanges et de favoriser les échanges supranationaux.



IV. ARTHIQS : bilan d'une action conjointe européenne dans les domaines de l'AMP et des cellules souches hématopoïétiques

Samuel ARRABAL, Agence de la biomédecine, fait état de l'action conjointe européenne ARTHIQS, lancée par la Commission européenne en 2013 dans le domaine de l'AMP.

Cette action a été lancée car l'AMP n'avait jamais été le sujet unique d'une action de financement européen. De plus, la Commission disposait de peu d'interlocuteurs sur ce sujet dans les Etats membres.

ARTHIQS a été initiée en mai 2014 et s'achèvera en octobre 2017. Elle comprend 14 partenaires associés et 9 partenaires collaborateurs, répartis en 18 Etats membres.

Les principaux thèmes sont l'assistance médicale à procréation et les cellules souches hématopoïétiques, avec pour objectif d'établir des guides institutionnels.

Les projets d'ARTHIQS sont divisés en « *work packages* », soit des groupes de travail avec des thèmes précis :

- la coordination administrative et budgétaire de l'action conjointe, qui est assurée par l'Agence de la biomédecine ;
- la diffusion des documents issus de l'action conjointe ;
- l'évaluation de la qualité du travail fourni par l'action conjointe.

Dr Françoise MERLET, Agence de la biomédecine, indique qu'en 2012, plus de 1,5 million de cycles de fécondation *in vitro* étaient réalisés dans le monde, dont 55 % en Europe.

Les niveaux de régulation et de contrôle de ces activités présentent une forte hétérogénéité selon les Etats. Par conséquent, les AMP transfrontalières se développent de manière très importante, avec des conditions de réalisation parfois peu satisfaisantes.

L'objectif poursuivi est de mettre en place dans l'ensemble des Etats membres une ou plusieurs activités compétentes à même de réguler ces activités de manière efficace.

Dans cette optique, ARTHIQS propose des recommandations institutionnelles qui listent les missions des autorités compétentes dans le domaine de l'AMP et propose des outils spécifiques.

La tenue d'une étude auprès de 11 partenaires de l'action conjointe a permis de lister les missions qui sont réalisées dans chaque pays.

A partir de cette étude, une réflexion a été menée sur l'efficacité et le coût des différents modèles de régulation des activités d'AMP. Le défaut de formation des acteurs, notamment des inspecteurs, a été souligné à cette occasion.

Dans une deuxième étape, un guide à destination des inspecteurs a été élaboré. Il a été identifié qu'une réunion de compétences était nécessaire (inspection en santé, management de la qualité, tissus cellule et AMP).

Dans une troisième étape, le livrable 6 des bonnes pratiques institutionnelles a été rédigé.

Enfin, la formation des institutionnels constitue une quatrième et dernière étape. Il est prévu d'y étudier des cas concrets, dans lesquels toutes les missions des autorités compétentes pourront être mobilisées (AMP en transfrontalier, émergence d'un nouveau virus, transmission génétique dans le don de sperme, etc.).



Les évolutions actuelles en greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de thérapie cellulaire

V. Évolution des sources de CSH – quels sont les choix dans la stratégie thérapeutique ?

Pr Jacques-Olivier BAY, Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte, CHU de Clermont-Ferrand, indique que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques a des indications dans des maladies oncohématologiques.

Ces cellules n'ont plus d'indication dans les tumeurs solides. En revanche, ses indications non cancérologiques ont tendance à être négligées ; or celles-ci peuvent avoir une incidence sur le choix des greffons.

L'intérêt thérapeutique de la greffe de CSH est double : la chimiothérapie à forte dose, qui permet un effet cytotoxique sur des maladies tumorales malignes, et l'effet du greffon contre la tumeur.

Ces cellules souches présentent un rôle curateur potentiel.

L'allogreffe de CSH fait l'objet de quelques certitudes :

- des modalités curatrices indispensables pour certaines maladies ;
- l'augmentation du nombre d'indications grâce à l'amélioration des techniques ;
- une amélioration de la survie ;
- l'inscription de l'allogreffe dans un ensemble de stratégie thérapeutique complémentaire de type thérapie cellulaire.

Le choix du greffon est lié aux types de donneurs. Il peut aussi être différent pour un même donneur selon le type de cellules prélevées. Le typage HLA reste le critère principal de choix.

Les types de donneurs sont de trois ordres :

- intra-familial ;
- fichier national ou international ;
- sang de cordon.

S'agissant des maladies non malignes, les prélèvements d'origine médullaire sont privilégiés. Les maladies malignes reçoivent préférentiellement des cellules d'origine périphérique.

Traditionnellement, il est considéré que l'existence d'un donneur géno-identique prime sur tous les autres. Pour autant, certains rapports montrent que la greffe avec un géno-identique versus un phéno-identique 10/10 présentait parfois des résultats équivalents.

Un donneur CMV négatif est privilégié pour un receveur également CMV négatif. Un donneur est privilégié à une donneuse, surtout si cette dernière a eu de multiples grossesses.

Un donneur sanguin isogroupe est privilégié par rapport au receveur.

Le poids du receveur par rapport à celui du donneur revêt de l'importance. En effet, la quantité de cellules souches hématopoïétiques est liée au poids du receveur.



La hiérarchisation des critères de choix pourrait se présenter comme suit :

- typage HLA ;
- disponibilité du donneur ;
- type de maladie conduisant à la décision de greffe ;
- sérologies virales ;
- sexe du donneur ;
- âge du donneur, groupe ABO et autre.

Actuellement, environ un quart des patients ne trouvent pas de donneur géno-identique ou phéno-identique.

Dans ce contexte, quatre options se présentent :

- une greffe de sang de cordon ;
- une greffe haplo-identique ;
- une greffe phéno-identique en *mismatch* ;
- l'abandon du projet de greffe.

Les données de 2017 montrent une diminution nette du nombre de greffes de sang de cordon chez l'adulte, ainsi qu'une augmentation beaucoup plus importante des greffes haplo-identiques, ce qui influence les décisions prises.

Une greffe de sang de cordon présente un coût plus important qu'une greffe haplo-identique. De même, la toxicité de ce type de greffe est plus importante, notamment sur le plan infectieux.

Il n'en demeure pas moins qu'une greffe haplo-identique présente un taux de GVH non négligeable, ainsi que de nombreuses rechutes.

Il est donc difficile de discerner quel type de greffe sera amené à prévaloir à l'avenir.

Les critères de choix pour les greffons alternatifs sont les suivants :

- l'âge du patient ;
- les comorbidités ;
- la maladie pour laquelle le patient est greffé ;
- l'intérêt ou non d'une immunothérapie post-greffe ;
- la disponibilité du ou des donneurs ;
- le type de *mismatch* ;
- d'autres critères.

Comment choisir plus spécifiquement entre une greffe phéno-identique en *mismatch* ou une greffe haplo-identique ? Il reste difficile de tirer une conclusion claire à ce sujet. Certains centres français ont réalisé un choix drastique vers l'haplo-identique.

La place de l'haplo-identique versus celle des sangs de cordon et des phéno-identiques en *mismatch* reste encore à débattre.



VI. La réglementation de la thérapie cellulaire en France et en Europe

Dr Sophie LUCAS-SAMUEL, Agence de la biomédecine, précise que la thérapie cellulaire implique en majorité les cellules souches hématopoïétiques qui sont utilisées dans la reconstitution de l'hématopoïèse et l'immunothérapie suite au traitement anticancéreux.

Pour définir un produit de thérapie cellulaire, il faut en examiner la fonction. En effet, il s'agit de cellules définies comme ayant la même fonction chez le donneur et chez le receveur. Le procédé de préparation doit être simple, non industriel et sans manipulation substantielle.

Si les cellules souches hématopoïétiques sont utilisées pour restaurer des fonctions cardiaques, on ne fait pas jouer à ce type de cellules le même rôle chez le donneur et le receveur. On entre alors dans le cadre des médicaments de thérapie innovante.

Dans l'immunothérapie anticancéreuse, des cellules sont éduquées à reconnaître en culture des types de marqueurs tumoraux, ce qui les fait sortir du champ des thérapies cellulaires.

Pour passer d'un donneur à un produit issu du corps humain à visée thérapeutique, un donneur est identifié. Il est prélevé dans un site de prélèvement. Son prélèvement est ensuite transféré dans une unité de thérapie cellulaire, qui réalise des préparations et des contrôles.

Une fois que ce prélèvement a été manipulé, il devient un produit cellulaire à finalités thérapeutiques et est adressé à un site de greffe où il est administré à un patient.

La réglementation a été mise en place avec les premières lois de bioéthique qui ont été publiées en 1994. Ont été posés les principes de consentement préalable, d'anonymat entre le donneur et le receveur et d'interdiction de toute publicité.

La réglementation a pour objectif de protéger les donneurs, les receveurs et les professionnels, avec la mise en place d'un encadrement qui structure l'utilisation des produits. Des autorisations ont été mises en place pour les établissements qui prélèvent et les établissements qui greffent.

Dans la chaîne mise en place, chaque étape est structurée pour protéger soit le donneur, soit le greffon, soit le receveur. De bonnes pratiques professionnelles ont permis de structurer cette activité. Tout au long de la chaîne, ces professionnels ont l'obligation d'identifier les événements indésirables qui surviendraient, notamment au moment du don, afin d'améliorer la pratique.

Les sites de prélèvement et les sites de greffe sont autorisés et contrôlés par les Agences Régionales de Santé. Les autorisations sont accordées après avis de l'Agence de la biomédecine.

Les sites de préparation sont autorisés par l'ANSM, après avis de l'Agence de la biomédecine encore une fois.

Par le biais de dossiers, les professionnels doivent détailler ce qu'ils vont prélever, le type de cellules, ainsi que les procédures mises en place pour assurer une bonne coordination entre le préleveur, le greffeur et le donneur.



La réglementation française a été instaurée relativement tôt. Des autorisations de prélèvement ont été accordées aux sites de préparation.

La réglementation européenne s'est mise en place à partir de 2004. Elle revêt une importance particulière pour les cellules souches hématopoïétiques, qui sont amenées à être importées. Les critères de qualité doivent être au moins équivalents dans l'ensemble des Etats membres, afin que des cellules importées d'un pays à l'autre présentent les mêmes garanties de préparation.

L'ensemble des cellules qui sont prélevées au niveau européen doit l'être dans des sites autorisés, selon des normes équivalentes, avec des professionnels formés.

La Commission européenne propose des aides à l'ensemble des pays afin qu'ils puissent mettre en place des projets visant à faciliter l'implémentation des réglementations au sein des Etats membres.

Les règles de vigilance ont été harmonisées entre les pays pour aider les professionnels de santé à identifier les effets indésirables graves, les incidents graves qui portaient sur la chaîne de préparation des produits et leur permettre de discerner l'imputabilité.

L'Agence de la biomédecine est devenue compétente pour la biovigilance depuis novembre 2016. Dans ce cadre, le décret sur la biovigilance a été modifié. Il a été proposé que les professionnels de santé surveillent l'ensemble des incidents et des effets indésirables, et que l'Agence de la biomédecine travaille avec les professionnels pour identifier ceux qui étaient considérés comme des effets indésirables attendus, qui ne doivent pas faire l'objet d'une déclaration, mais seulement d'un suivi. La mise en place d'un système de télédéclaration devrait faciliter la déclaration.

La réglementation ne doit pas constituer un élément bloquant pour les professionnels. Elle doit tenir compte de l'avancée des pratiques.

La France a très tôt proposé, par le biais de ses lois de bioéthique, un encadrement de l'ensemble des produits issus du corps humain. Elle présente une avance considérable sur l'encadrement et sur l'utilisation de ce type de produits.



Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires

Comment accompagner l'émergence de nouveaux virus en assistance médicale à la procréation (AMP) ?

VII. Nouveaux virus : le centre de référence, un outil d'expertise – Exemple du virus Zika

Dr. Isabelle LEPARC-GOFFART, Institut de Recherche Biomédicale des Armées - IRBA Marseille, présente le rôle du CNR, à partir de l'exemple du virus Zika.

Le CNR dispose d'un mandat de cinq ans. Il agit selon un cahier des charges strict, et assume des missions d'expertise, de conseil et de contribution à la surveillance et à l'alerte.

Le CNR du Dr LEPARC-GOFFART, qui existe depuis 2012 et qui a été renouvelé jusqu'en 2021, doit jouer son rôle sur l'ensemble des départements français. Deux laboratoires y sont associés : le CHU de la Réunion et l'Institut Pasteur de Guyane. Depuis 2012, le CNR a également établi une collaboration avec un réseau de laboratoires.

La classification des arbovirus, non virologique, fonctionne par transmission par arthropodes suceurs de sang. Le virus Zika, transmis par *Aedes aegypti*, en fait partie.

S'agissant de l'épidémie de Zika en Polynésie française, le CNR a été le premier à caractériser et à isoler le virus, ainsi qu'à l'inclure dans une plateforme de collection européenne disponible pour la communauté scientifique.

En outre, le CNR a tenu lieu de laboratoire expert pour l'hôpital de Tahiti sur les syndromes de Guillain-Barré et les microcéphalies. A cette occasion, il a démontré l'implication de Zika dans des ces deux types de pathologies.

Enfin, le CNR participe à un réseau européen de maladies virales importées. Dans ce cadre, il a publié des recommandations pour le diagnostic de Zika dans le bulletin de l'OMS.

Le deuxième rôle du CNR a trait à la surveillance et l'expertise. Le CNR a été le premier à détecter un début de circulation du virus Zika dans les îles. Rapidement, il a transféré et recommandé les techniques de diagnostic au niveau local.

Par ailleurs, le CNR a tenté de caractériser au mieux les infections par le virus Zika, en travaillant sur les différentes matrices et en vérifiant que le virus était infectieux. Il a notamment fait progresser les connaissances dans le domaine de la transmission sexuelle.

S'agissant de Zika, il était important de connaître précisément la cinétique d'infection. A partir de 72 cas, le CNR a établi que les deux prélèvements (sérum et urine) étaient nécessaires pour la détection du génome viral, afin de s'assurer de son diagnostic entre J0 et J7.

Les données recueillies par le CNR ont montré que le virus Zika était présent dans de nombreux fluides humains.

Le CNR peut également recréer la cinétique et préconiser des algorithmes de diagnostic.



Certaines problématiques continuent toutefois de poser problème, notamment le diagnostic chez les nouveau-nés et la cinétique des anticorps. Des données de cohorte étant nécessaires, le CNR travaille en lien avec la cohorte de Martinique et des militaires de Guyane.

En plus de ces missions, le CNR considère avoir participé à l'augmentation des connaissances dans le domaine du virus. Dans ce cadre, les échanges avec la HAS, le HSCP et Santé publique France paraissent essentiels.

Pour son mandat 2017-2021, l'objectif du CNR consiste à anticiper et se préparer à la future émergence de virus. Dans cette optique, le laboratoire a décidé que l'ensemble des prélèvements précoces arrivant au laboratoire seraient systématiquement placés en isolement.

VIII. Veille épidémiologique et nouveaux virus : dispositifs d'alerte

Dr Didier CHE, Direction Maladies Infectieuses, Santé publique France, explique qu'en santé publique, face à une maladie émergente, la difficulté rencontrée par les systèmes de surveillance et de veille réside dans le fait que les pathogènes surviennent dans différents lieux. La veille doit donc s'appliquer à l'ensemble des territoires de la planète.

Les objectifs des systèmes de surveillance et d'alerte mis en œuvre par Santé publique France se déclinent comme suit :

- anticiper la survenue d'un phénomène infectieux émergent ;
- éviter l'introduction d'un agent pathogène infectieux sur le territoire ;
- éviter la diffusion et la pérennisation de l'infection.

Deux types de dispositifs sont mis en place par Santé publique France :

un dispositif de veille, qui permet de capter des événements de santé potentiellement prémonitoires d'un nouveau phénomène ;

un dispositif de surveillance (organisé et structuré) dédié pour un pathogène ou un syndrome, dans le but de définir des indicateurs d'incidence, de prévalence, de résistance, etc.

Parmi les outils de veille utilisés, on trouve la sphère internet (médias, réseaux sociaux, etc.), des systèmes basés sur la détection d'événements et les réseaux de santé (qui comprennent les ONG).

En complément, une surveillance est organisée avec l'ensemble des partenaires de Santé publique France, que ce soit les déclarants, les établissements de santé, les laboratoires, les sociétés savantes, etc.

Sur la base des informations liées à la surveillance, des outils permettent de déterminer si le seuil épidémique prédéfini est dépassé ou non. En lien avec ses partenaires, Santé publique France peut également être amené à identifier l'émergence de sérogroupes particuliers.

Une fois qu'une maladie infectieuse émergente a été identifiée, des systèmes de surveillance *ad hoc* sont mis en place.



IX. Nouveaux virus en pratique clinique d'AMP : l'exemple de ZIKA

Pr Louis BUJAN, Groupe d'activité de médecine de la reproduction-CECOS, CHU

Toulouse, indique que la première transmission sexuelle de Zika remonte à 2011.

Actuellement, plus de 20 cas de transmission sexuelle ont été rapportés dans le monde. Par la suite, Zika a été mis en évidence dans divers fluides du corps humain.

Dès l'expansion du virus Zika, en février 2016, un protocole de recherche a été établi en l'espace de deux mois chez des patients symptomatiques qui étaient recrutés en Guadeloupe.

Les conséquences suivantes ont été tirées des résultats :

le virus Zika est présent dans le sperme éjaculé, dans les cellules et dans le plasma séminal ;

les profils d'excrétion diffèrent selon les patients.

Dans cette cohorte, après deux mois, plus aucune positivité du virus n'était constatée, que ce soit dans le sang ou les urines. Certains patients sont restés positifs durant quatre mois.

Il apparaît que le sang total constitue un véritable outil de diagnostic et qu'il devra être intégré à la réflexion.

Par ailleurs, le virus persiste dans le sperme pendant une durée de 34 jours en moyenne. Le sérum reste positif plus longtemps que les urines.

Il semblerait qu'après préparation de sperme, il soit possible de retrouver le virus Zika, selon deux techniques de préparation successives, ce qui conforte la décision qui avait été prise au niveau du groupe d'experts de contrôler le virus dans les préparations de sperme.

Le premier cas féminin qui a été décrit a montré la présence du virus Zika dans les prélèvements génitaux chez la femme, 12-13 jours après la contamination.

En parallèle, une réflexion est en cours sur l'hypothèse d'une modification de la présence du virus du fait du climat hormonal (notamment les différences de climat hormonal chez la femelle).

Dr Guillaume JOGUET, Centre Caribéen de Médecine de la reproduction-CECOS, CHU

Pointe-à-Pitre, présente les événements survenus au cours de l'année de contamination du virus Zika, tant pour les patients de son service que pour son équipe.

Le virus a totalement perturbé la prise en charge des couples, de manière longue et avec de nombreuses inconnues qu'il a fallu gérer et expliquer aux patients.

Le service avait pour objectifs d'éviter la contamination par le virus au laboratoire d'AMP et de s'assurer que l'embryon implanté ne serait pas atteint par le virus Zika.

Il est apparu que le virus Zika pouvait être présent dans le sperme natif (éjaculé) tout comme dans le culot de sélection, ce qui implique que les sélections ne fonctionnent pas systématiquement.

En cas de présence dans le culot de sélection, le risque existe, en réalisant une



insémination, d'introduire le virus Zika dans la cavité utérine ou de contaminer les embryons.

De plus, la réimplantation d'un embryon sain dans un endomètre potentiellement infecté par le virus serait susceptible d'entraîner une contamination du fœtus par la suite.

Lors du début de l'épidémie, avec l'aide de l'Agence de la biomédecine, des recommandations ont été élaborées pour évaluer les risques péri-conceptionnels et gravidiques de cette épidémie.

Dès le 8 février 2016, il a été demandé au CHU de suspendre l'ensemble de l'activité de médecine de reproduction, afin d'éviter des grossesses médicales et le risque d'une contamination des fœtus par le virus. Les recommandations ont été affinées au fur et à mesure des mois.

La Guadeloupe a obtenu le droit de préserver la fertilité des femmes en insuffisance ovarienne ou proches de l'âge de 43 ans. Le sperme des hommes n'a pu être congelé que lorsque cette congélation répondait à une préservation urgente de la fertilité.

De février 2016 à mars 2017, environ 180 patientes ont été prises en charge pour la préservation de la fertilité, dont 10 avaient contacté le virus Zika de manière certaine. Des ovocytes matures ont été congelés pour 140 d'entre elles ; parmi ces dernières, 1 730 RTPCR et 650 recherches de virus dans les sécrétions vaginales, la glaire cervicale et l'endocol ont été réalisées. Les résultats, encore en cours d'analyse, s'avèrent plutôt rassurants pour le moment.



Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires

Le dosage de l'ADN libre fœtal circulant dans le sang maternel dans le dépistage prénatal : état des lieux

I. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale : les recommandations de la haute Autorité de Santé

Dr. Olivier SCEMAMA, HAS, rappelle que les performances élevées du test ADN ont été confirmées par une méta-analyse réalisée lors du premier volet en 2015, puis par une actualisation lors du second volet.

1. Modélisation

La modélisation réalisée par la HAS a consisté à comparer les résultats de santé et les coûts associés aux différentes stratégies incluant un test ADN. L'étude comparative a porté sur 520 000 grossesses monofoetales à 11 semaines d'aménorrhée, pour lesquelles l'échographie du 1^{er} trimestre avait révélé une clarté nucale du fœtus supérieure ou égale à 3,5 millimètres.

Les différentes stratégies ont été comparées en faisant varier les seuils de risque. Ceux-ci déterminaient le choix entre un test ADN libre circulant et un caryotype fœtal.

La stratégie actuelle, sur 520 000 femmes en dépistage combiné, entraîne :

- le diagnostic de 550 trisomies 21 ;
- la réalisation de 14 000 caryotypes ;
- 19 pertes fœtales ;
- un coût annuel de 65 millions d'euros.

La stratégie n° 2 – test ADN à partir d'un risque de 1 sur 250 – donne les résultats suivants :

- le diagnostic de 45 trisomies 21 supplémentaires ;
- une réduction du nombre de caryotypes de 13 000 ;
- une réduction du nombre de pertes fœtales ;
- un coût annuel supplémentaire de 440 000 euros.

La stratégie n° 3 – test ADN à partir d'un risque de 1 sur 1 000 – entraîne, par rapport à la stratégie n° 2 :

- le diagnostic de 80 trisomies 21 supplémentaires ;
- une réduction du nombre de faux négatifs ;
- un nombre de pertes fœtales identique ;
- un coût annuel supplémentaire de 18 millions d'euros.

Enfin, la stratégie n° 4 – test ADN à partir d'un risque de 1 sur 1000 – a pour conséquences, par rapport à la stratégie n° 3 :

- le diagnostic de 40 trisomies 21 supplémentaires ;
- la réalisation de 200 caryotypes supplémentaires ;
- 3 pertes fœtales supplémentaires ;
- un coût annuel quasiment identique.



2. Recommandations

La HAS reconnaît l'intérêt des tests ADN libres circulants et les positionne à l'issue du dépistage par dosage des marqueurs sériques, notamment au 1^{er} trimestre, pour un niveau de risque compris entre 1 sur 1 000 et 1 sur 51. Le caryotype fœtal sera donc proposé d'emblée dès que le risque est supérieur ou égal à 1 sur 50, tout en laissant aux femmes le choix de la réalisation au préalable d'un test ADN.

Le test ADN ne remplace pas le caryotype fœtal, et la procédure standard demeure le dépistage combiné du 1^{er} trimestre.

La HAS insiste sur les points suivants :

- la nécessité de mettre en place un contrôle qualité externe de la nouvelle procédure ;
- l'accessibilité de toutes femmes enceintes à une information loyale et à un accompagnement de qualité ;
- le renvoi vers un CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) en cas de deux tests ADN consécutifs non interprétables ;
- la nécessité du suivi de la nouvelle procédure, et d'une réévaluation à 3 ans.

II. ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et dépistage prénatal : l'expérience belge

Pr. Frédéric DEBIEVE, Hôpital Universitaire francophone, Louvain, indique qu'une étude menée sur 700 patientes a montré que la moitié seulement des anomalies décelées par le NIPT test étaient confirmées par la suite.

Les trisomies 21 représentent 0,8 % des NIPT tests réalisés, la trisomie 18, 0,2 % et la trisomie 13, 0,1 %. Le taux de faux positif est de 3 %.

Le test peut également révéler, dans 0,1 % des cas, d'autres anomalies chromosomiques, dont la plupart ne seront pas confirmées et ne constituaient pas des anomalies fœtales. Dans 0,09 % des cas, des anomalies de l'ADN maternel sont révélées, notamment des cancers.

Les centres de génétique ont émis les recommandations suivantes.

Le NIPT test doit constituer le premier outil de dépistage pour les trisomies 13, 18 et 21.

L'information et le consentement éclairé de la patiente sont indispensables.

Le test ne remplace pas l'échographie du 1^{er} trimestre.

En cas d'anomalie fœtale dépistée, la technique invasive est recommandée.

Une anamnèse familiale génétique doit être réalisée avant le test.

Un NIPT test positif doit être suivi d'un prélèvement.

Les laboratoires doivent être agréés pour réaliser ce test.

Si une autre anomalie est décelée, un conseil génétique doit être proposé, de même que pour les anomalies maternelles.

Il faut encore réfléchir à la fonction que l'on entend assigner au NIPT test : éviter les fausses couches suite à une amniocentèse, ou dépister 100 % des trisomies 21.



III. Le regard des associations de patients

Jean-Michel DUBOIS, Association Neurofibromatoses et Recklinghausen, Neuville-en-Ferrain, indique que cette instance travaille sur l'accompagnement des malades, diffuse de l'information et rassemble des fonds pour la recherche. Elle a créé en février 2017 la fondation CAP NF, sous l'égide de la Fondation de France, pour renforcer sa capacité de collecte. Elle publie un bulletin trimestriel et organise chaque année des Journées nationales Neurofibromatoses.

Dans le dialogue mené avec les malades reviennent régulièrement les questions de la transmission de la maladie, du diagnostic, du désir d'enfant. L'association est donc très attentive à ces questions, en particulier celle du diagnostic préimplantatoire.

Les malades et les familles ont besoin d'informations accessibles et claires, en l'absence de solutions thérapeutiques. Tout ce qui améliore la prise en charge et la sérénité des malades représente en effet un progrès. Le rôle de l'association consiste également à informer les malades des travaux en cours, dans la mesure du possible.

Dans certaines familles, 4 générations successives ont été touchées par la neurofibromatose, et l'enfant de la 5^{ème} génération n'est pas atteint, ce qui constitue une immense victoire. Dans ce contexte, le diagnostic préimplantatoire et le DPNI constituent des éléments essentiels. L'association souhaite que les travaux avancent sur ces sujets.



Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires

Le rôle des cellules souches embryonnaires

I. 50 nuances de pluripotence

Dr. Pierre SAVATIER, Inserm, Lyon, rappelle que les seules cellules souches pluripotentes disponibles étaient, jusque dans les années 1990, celles de la souris, aux caractéristiques très stables. Puis sont arrivées les cellules de primates, non humains puis humains. Il est alors apparu que la pluripotence ne constituait pas une entité biologique stable, mais un spectre d'états à l'intérieur duquel les cellules peuvent varier.

Les cellules souches embryonnaires des souris se caractérisent par :

leur capacité d'auto-renouvellement permanent ;

leur capacité à se différencier dans toutes les lignées somatiques et germinales ;

une signature transcriptomique quasi-identique à celle des cellules de l'embryon dont elles sont issues ;

- une très grande stabilité génétique ;
- une grande facilité de culture ;
- la capacité à participer au développement d'un embryon lorsqu'elles sont réinjectées.

La situation est radicalement différente pour les cellules souches de l'homme et des primates.

- Leur signature transcriptomique n'est plus celle de l'embryon d'origine, mais celle d'un embryon plus avancé dans son développement.
- Elles possèdent une instabilité génétique intrinsèque.
- Elles requièrent des milieux de culture complexes et coûteux.
- Elles ne peuvent créer des chimères.
- Les lignées sont très hétérogènes.

On parle donc d'état « naïf » des cellules pour les souris, et d'état « pré-engagé » pour les cellules ES des primates et des humains (correspondant à l'état d'un embryon 2 à 3 jours avant le début de la gastrulation). Les cellules subissent, lors de leur mise en culture, des transitions transcriptomiques, épigénétique et énergétique : elles perdent donc très rapidement leur expression de pluripotence et deviennent plus instables. On retrouve le même phénomène sur les cellules IPS.

L'enjeu est donc de reprogrammer ces cellules vers l'état naïf afin de retrouver une stabilité génétique, une capacité à se multiplier dans un milieu synthétique simple – et, pour les primates non humains, la capacité à créer des chimères.

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour reprogrammer les cellules ES et IPS humaines à un état naïf de pluripotence. Cette opération réduit très fortement l'hétérogénéité transcriptomique entre les lignées. Par ailleurs, le transcriptome des cellules reprogrammées est très proche du transcriptome de l'embryon humain d'origine. Il ne s'agit que d'un état « pseudo-naïf », mais ces cellules plus stables et faciles à cultiver s'avèrent intéressantes pour de futures applications cliniques. Il est en revanche très difficile de conclure à ce stade des travaux que les cellules IPS humaines peuvent fabriquer des chimères interspécifiques.



II. Réglementation applicable aux cellules souches. Focus sur les cellules souches embryonnaires et IPS

Isabelle SAINTE-MARIE, ANSM, rappelle que les cellules différenciées utilisées en thérapie cellulaire ont pour fonction de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. Elles peuvent être obtenues à partir de cellules souches pluripotentes (qui peuvent donner tout type de cellules) ou multipotentes (qui peuvent donner un nombre de cellules limité).

Les produits cellulaires peuvent avoir le statut de :

- médicaments de thérapie innovante (MTI) ou MTI-PP (MTI Préparés Ponctuellement) ;
- préparations de thérapie cellulaire.

Les MTI sont régis par le règlement 13-94-2007 du Parlement européen, modifiant la directive médicament 2001-83. Un comité spécifique leur est dédié : le CAT (Committee for Advanced Therapies). Par ailleurs, l'exemption hospitalière permet de préparer des MTI-PP dans un même pays membre, sous la responsabilité d'un médecin et à l'intention d'un malade déterminé.

La procédure d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est centralisée pour les MTI, nationale pour les MTI-PP.

La réglementation des essais cliniques suit la directive s'appliquant aux médicaments.

La fabrication des MTI doit être conforme aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

L'évaluation des MTI peut être nationale ou multi-Etats, avec la procédure VHP. Elle rencontre des difficultés spécifiques liées notamment à la durée de vie courte des produits, à la difficulté de trouver des modèles animaux et au nombre réduit d'alternatives thérapeutiques.

1. Les cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires humaines sont soumises à la loi de bioéthique de 2004 et 2011 et à la loi d'août 2013 autorisant, sous certaines conditions, la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Le protocole est soumis à autorisation préalable, et il faut démontrer la pertinence scientifique de la recherche, sa finalité médicale, la nécessité de cellules souches embryonnaires pour la mener à bien, et le respect des principes éthiques de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. Le clonage est interdit en France ; la recherche scientifique doit être autorisée par l'ABM, la recherche clinique, par l'ANSM. Les perspectives sont donc intéressantes, mais les contraintes fortes.

2. Les IPS

Le contexte réglementaire est le même pour les IPS que celui qui s'applique de manière générale aux autres cellules souches. Il importe de bien classer le produit dès le stade des essais cliniques, car ce classement induira des spécificités réglementaires. Les agences et le CAT sont à même de donner un avis sur cette classification. Ainsi, un produit de thérapie génique devra prendre en compte la loi sur les OGM, recevoir un avis du Haut Conseil des biotechnologies.

Les points critiques sont les mêmes pour les IPS que pour les cellules souches embryonnaires humaines : la qualité du matériau de départ, le caractère de pluripotence, la capacité d'auto-renouvellement, les impuretés, etc.

Les enjeux de sécurité sont importants, étant donné la complexité des manipulations sur ces cellules. Il faut garantir l'intégrité et la fonctionnalité des produits administrés, la sécurité de leur emploi et leur efficacité clinique, et en faire un usage adéquat.



3. Applications potentielles

Les applications des IPS sont nombreuses en recherche du médicament, pour étudier le développement de l'embryologie dans le cadre des maladies monogéniques ou encore en médecine régénérative.

Cependant, les contraintes et difficultés sont nombreuses, notamment en termes de mutations génétiques et de maîtrise de la différenciation.

III. Cellules souches pluripotentes et maladies dégénératives de la rétine : l'espoir d'un traitement ?

Dr. Olivier GOUREAU, Institut de la vision, Paris, rappelle que les pathologies les plus importantes de l'œil touchent les cellules ganglionnaires (c'est le cas du glaucome), ou les photorécepteurs (dans la dégénérescence maculaire ou la rétinite pigmentaire par exemple).

Le traitement actuel de la dégénérescence maculaire liée à l'âge représente un coût énorme pour l'Assurance maladie, le médicament utilisé étant l'un des 10 plus chers. Les autres solutions thérapeutiques pour les maladies dégénératives de l'œil sont la vision artificielle, la thérapie génique et, désormais, la thérapie cellulaire. Celle-ci consiste à remplacer les cellules perdues par de nouvelles cellules. On utilise pour ce faire des cellules ES et IPS, qui constituent une source quasi-illimitée de cellules rétinienne. Elles sont néanmoins complexes à maîtriser et demandent un nombre de contrôles qualité très important.

Pour les maladies des cellules ganglionnaires, la stratégie thérapeutique consiste à fabriquer des cellules ganglionnaires à partir de cellules ES ou IPS, puis à les greffer. Cette thérapie se situe encore au niveau de la recherche fondamentale.

Pour la DMLA et la rétinite pigmentaire, tout dépend du stade de la maladie. En cas de perte des photorécepteurs, de nouvelles cellules doivent être transplantées. Il est désormais possible de produire des photorécepteurs à partir de cellules ES et IPS ; néanmoins, la production n'est pas homogène et nécessite des étapes de purification complexes. Il faut également déterminer ce qui doit être transplanté dans l'œil. On se situe encore au niveau du modèle préclinique, notamment chez le singe.

Pour la dégénérescence pigmentaire, la stratégie consiste à transplanter des cellules avant la perte des photorécepteurs, qui aboutirait à la cécité. Deux solutions sont possibles : la greffe de cellules en suspension ou en feuillet polarisé.

Plusieurs essais cliniques sont en cours à l'étranger. Les patients transplantés sont aveugles, et les études menées sont purement destinées à vérifier l'absence de rejet, de prolifération ou de formation de tissus ectopiques.

En France, la stratégie adoptée par le consortium réuni autour d'I-STEM consiste à transplanter un épithélium polarisé – ce qui représente un acte chirurgical beaucoup plus compliqué que la transplantation de cellules en suspension. Des cellules RPE issues de cellules ES sont placées sur une membrane amniotique humaine : ce support est en effet déjà utilisé pour les greffes de cornée et a donc été agréé ; en outre, il possède des propriétés anti-inflammatoires et immunogènes.

L'équipe a obtenu une preuve de concept en démontrant l'efficacité de cette stratégie dans des modèles rongeurs. Elle s'avère déjà beaucoup plus efficace et durable que la greffe de cellules en suspension. Une phase clinique devrait donc débuter en 2018.



IV. Traitement de l'insuffisance cardiaque sévère par cellules cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires. Premier essai clinique

Pr. Philippe MENASCHE, Hôpital Georges Pompidou, Paris, rappelle le nombre croissant de cas d'insuffisance cardiaque et l'importance du coût des traitements. Les médicaments s'avèrent efficaces chez un grand nombre de malades, mais pas pour la totalité d'entre eux. C'est pourquoi il existe des solutions plus « agressives » : l'assistance et, dans de rares cas, la transplantation (350 à 400 opérations par an). Un troisième niveau de traitement pourrait être induit par les biothérapies. Toutefois, celles-ci ne peuvent se substituer aux traitements existants.

1. Essais avec des cellules non cardiaques

Les premiers essais ont été réalisés en 2000 avec des cellules souches musculaires. Ces transplantations ont été abandonnées, sauf au Japon.

Récemment, la transplantation cardiaque d'un malade a permis de constater que les myoblastes qui lui avaient été implantés en 2001 se retrouvaient en très grand nombre dans son cœur.

Les cellules mononucléées de la moelle ne donnent pas de résultats satisfaisants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Plusieurs essais sont en cours avec des cellules souches mésenchymateuses ; des réponses devraient être apportées notamment par l'essai Dream.

2. Essais avec des cellules cardiaques

Les premières cellules cardiaques utilisées provenaient de l'oreillette droite. La validité des résultats annoncés a rapidement été mise en doute, et Harvard a récemment négocié l'arrêt des poursuites pénales...

La phase 1 d'un essai avec des cardiosphères a donné des résultats encourageants, mais un récent communiqué donne à penser qu'il sera abandonné.

L'équipe de l'hôpital Georges Pompidou s'intéresse quant à elle aux cellules souches embryonnaires, avec l'idée de fabriquer des cellules cardiaques à partir de cellules pluripotentes.

La première étape était celle de l'expansion des cellules pluripotentes, qui a permis de constituer une banque de 600 000 000 cellules.

La seconde était celle de la spécification cardiaque.

Puis s'est posé le problème de la purification. 50 % des cellules demeurent en effet pluripotentes, et doivent être éliminées en raison du risque tumoral qu'elles induisent.

Le mode d'administration choisi a été le patch, dans un matériau classique, la fibrine.

Un traitement immunosuppresseur d'un mois a été donné aux patients, et n'a entraîné aucune complication.



La sécurisation a porté sur la virologie, la cytogénétique et la tumorigénicité. Une discussion a eu lieu sur ce point avec l'Agence de la Biomédecine sur le seuil de purification. Le seuil de pureté des cellules a été fixé à 95 %. Des doses massives de cellules SSEA-1 négatives ont été injectées à des animaux immunodéficients, et elles ne se sont pas révélées cancérogènes. Des essais de sécurité et de faisabilité ont donc été autorisés sur 6 patients.

La viabilité et la pureté des cellules se sont révélées supérieures, chez les 6 patients, aux seuils fixés. A ce jour, aucun malade n'a développé de tumeur suite à l'opération, ni de troubles du rythme. Enfin, une seule malade a développé des anticorps, mais dans des proportions très inférieures au seuil de toxicité.

On pense enfin que, si la transplantation de cellules possède un effet, celui-ci est essentiellement paracrine, et induit par la libération de facteurs multiples sécrétés par les cellules. On peut d'ailleurs imaginer qu'un développement de la thérapie cellulaire consisterait à n'injecter que les facteurs paracrines aux malades, ce qui simplifierait les protocoles en termes de fabrication et de réglementation, en raison d'une meilleure capacité de standardisation et de reproductibilité des lots.



Procréation, génétique et cellules souches embryonnaires

La préservation de la fertilité au cœur de la prise en charge des patients atteints de cancer

I. Préservation de la fertilité : un objectif du Plan Cancer

Dr. Frédérique CARRE-PIGEON, Agence de la biomédecine, indique que l'action 8.1 du Plan Cancer, consacrée à la préservation de la fertilité, est menée par l'Agence de la biomédecine, en corrélation avec l'INCA, la DGOS et la Ligue contre le cancer. Elle implique également fortement les ARS.

La loi de bioéthique prévoit la préservation de la fertilité dès lors qu'un patient connaît un risque prématuré d'altération de sa fertilité par une prise en charge médicale. Or un état des lieux réalisé en 2012 a révélé un accès inégal à la préservation de la fertilité, et une enquête menée en 2014 a montré que cette activité était très peu mise en œuvre : elle n'a concerné que 16 % des hommes et 2% des femmes interrogées, et 68% des patients ne se sont pas vu proposer cette préservation.

Une enquête menée en 2015 dans les ARS a révélé les difficultés suivantes :

- manque de formation et d'information pour les professionnels ;
- manque d'information chez les patients ;
- manque de lien entre les deux référents ARS (cancer et AMP) ;
- inégalité de l'activité des centres ;
- maillage territorial insuffisant.

Au sein des plateformes, les problématiques identifiées sont :

- un parcours de soin mal identifié ;
- un lien insuffisant entre oncologues et spécialistes de la reproduction ;
- une continuité des soins insuffisante ;
- des réunions de concertation pluridisciplinaires trop nombreuses ;
- l'absence d'évaluation des besoins et des réponses ;
- des moyens et des outils de communication insuffisants.

L'action 8.1 se développe donc selon les axes suivants :

- développement de l'information ;
- information précoce des patients, dès la première consultation ;
- projet de rédaction d'un référentiel national Cancer et fertilité, permettant la déclinaison de documents pour les professionnels et pour les patients ;
- égalité de l'accès aux plateformes clinico-biologiques ;
- rédaction d'un cahier des charges définissant les missions, la composition et le fonctionnement de ces plateformes ;
- développement de l'enseignement et de la recherche.



II. Préservation de la fertilité chez la femme

Pr. Catherine POIROT, Hôpital Saint-Louis, Paris, souligne le nombre important de techniques de préservation de la fertilité féminines : congélation d'ovocytes, de tissus ovariens ou d'embryons et transposition ovarienne. S'y ajoute la préservation de tissus ovariens en cas d'opération, ou l'utilisation de molécules moins toxiques dans les protocoles de chimiothérapie pour préserver les gonades.

1. La congélation d'embryons

Tous les centres d'AMP pratiquent cette technique, depuis les années 1980. En vertu de la loi de bioéthique, les patientes concernées doivent être mariées ou en couple. Or les patientes sont en général très jeunes et n'entrent pas dans ce cadre. Cette technique comporte des difficultés éthiques, mais aussi médicales :

- elle ne convient pas dans le cas des pathologies hormonosensibles ;
- elle n'est pas efficace si la chimiothérapie a débuté ;
- les délais de la stimulation d'ovulation ne sont pas toujours compatibles avec l'urgence des traitements du cancer.

2. La congélation d'ovocytes isolés

Dans cette technique, des ovocytes sont congelés après maturation *in vivo* ou *in vitro*. Le gamète est ensuite utilisable à tout moment. Toutefois, il s'agit de la cellule la plus rare de l'organisme. Une stimulation de l'ovulation est donc nécessaire.

3. La congélation de cortex ovarien

Cette technique permet la congélation de nombreux ovocytes immatures. La prise en charge des patientes peut être très rapide, et mise en œuvre après le début de la chimiothérapie. Elle est en outre réalisable chez des patientes extrêmement jeunes, même des bébés. Il s'agit néanmoins d'une intervention invasive ; en outre, les ovocytes conservés sont très immatures, et un travail important doit encore être mené sur les utilisations du cortex ovarien.

4. Résultats

La congélation d'embryons donne, en termes de taux de grossesse, des résultats comparables aux situations d'hypofertilité de couple en général.

La congélation d'ovocytes maturés *in vivo* a donné lieu à une dizaine de naissances ; aucune grossesse n'a encore été obtenue après congélation *in vitro*.

Enfin, la congélation de cortex ovarien a donné naissance à une centaine d'enfants au moins dans le monde (dont le premier en 2004).

Le recul est donc insuffisant pour identifier la technique la plus efficace.



5. Des spécificités nombreuses

La préservation de la fertilité féminine dans le cadre d'un cancer présente de nombreuses spécificités, liées :

- au contexte, qui nécessite des liens entre les spécialistes du cancer et de l'AMP ;
- à la dimension psychologique de ces situations ;
- à une organisation mettant en jeu de multiples intervenants, et exigeant une grande souplesse ;
- à des patientes qui ne sont pas forcément préoccupées par un désir d'enfant ;
- à la durée de prise en charge des tissus conservés (jusqu'à une vingtaine d'années) ;
- au caractère novateur de ces techniques, dont il faudra évaluer l'efficacité et la pertinence en fonction des situations.

III. Préservation de la fertilité chez l'homme

Pr. Hervé LEJEUNE, CHU de Lyon, rappelle que la congélation des spermatozoïdes est maîtrisée depuis 1953 ; à l'inverse, celle du tissu testiculaire relève encore de la recherche. Par ailleurs, des avancées sont liées à l'apparition de traitement moins gonado-toxiques.

La congélation des spermatozoïdes nécessite une spermatogénèse, réalisée par éjaculation dans le cadre d'un CECOS. Le procédé comporte donc des difficultés psychologiques pour les patients, particulièrement dans un contexte de cancer. Les spermatozoïdes peuvent également être recueillis par voie chirurgicale.

La qualité des spermatozoïdes doit en outre être satisfaisante, ce qui n'est pas toujours aisé dans un contexte pathologique.

Cette technique maîtrisée a donné lieu, sur une année, à 155 naissances dans le cadre d'une préservation de la fertilité, majoritairement en contexte oncologique.

Néanmoins, l'étude VICAN 2 a révélé que plus de 60 % des patients ne s'étaient pas vu proposer la congélation de leurs spermatozoïdes. Les protocoles pré-thérapeutiques doivent donc systématiquement comporter l'item de la préservation de la fertilité.

La congélation de spermatozoïdes ne doit pas retarder les traitements oncologiques : c'est pourquoi les CECOS sont organisés pour effectuer des autoconservations en urgence, à tout moment.

D'une manière générale, le recueil de sperme peut être entravé par la maturation sexuelle, l'anxiété, les médicaments et l'ensemble des désordres liés au cancer. Les aides apportées peuvent être des supports pornographiques, un accompagnement psycho-sexologique, des produits pharmacologiques, des vibromasseurs médicaux. On peut également procéder, plus rarement, à une électro-éjaculation sous anesthésie générale.

Le prélèvement chirurgical ou onco-TESE (Testicular Sperm Extraction) est réalisé en cas d'échecs répétés du recueil, d'une trop mauvaise qualité des spermatozoïdes recueillis, d'azoospermie ou de cancer du testicule.

La prise en charge en AMP n'est pas assurée pour les patients âgés de plus de 60 ans. Le seuil établi correspond à une limitation biologique (la qualité du sperme s'altérant avec l'âge), mais aussi sociologique.



Chez les patients jeunes (de 15 à 44 ans), qui représentent 6 % des cancers, le nombre de congélations de spermatozoïdes est passé de 4 300 en 2014 à 5 893 en 2016.

La préservation de la fertilité chez l'enfant et l'adolescent pose des problèmes spécifiques. Une journée d'étude organisée par les CECOS sur ce thème a mis en lumière les éléments suivants.

- L'impact des traitements oncologiques sur la fertilité n'est pas moindre avant la puberté.
- Des prélèvements par éjaculation peuvent être réalisés chez des adolescents à partir de 12 ans. Ce recueil constitue néanmoins une épreuve encore plus difficile pour de jeunes patients.
- Chez les enfants, les spermatogonies peuvent être obtenues par biopsie testiculaire ; il s'agit néanmoins d'une technique compliquée, suscitant des réticences des pédiatres car elle implique une diminution du volume testiculaire.

Les techniques de congélation des tissus testiculaires nécessitent encore des recherches ; or cette étape est cruciale pour des patients qui souhaiteront des enfants dans une vingtaine d'années.

De même, l'utilisation des tissus relève de la recherche, qui prend plusieurs directions. Ainsi, la réinjection de spermatogonies dans les testicules a donné des résultats intéressants chez le singe. En revanche, l'exo-transplantation n'a pas encore donné de résultats pour l'espèce humaine. Quant à la maturation *in vitro*, elle a permis la naissance de souriceaux en 2011 ; en 2016 ont été obtenus les premiers spermatozoïdes humains à partir de spermatogonies.

Les mesures préconisées dans l'action 8.1 du Plan Cancer sont donc en cours de réalisation, mais elles nécessitent des moyens humains et financiers importants, qui sont encore à trouver.



Plénière de clôture

Table ronde animée par Frédérique PRABONNAUD, journaliste

Madeleine AKRICH, sociologue, Mines ParisTech, note que les innovations ne se limitent pas aux innovations techniques et marchandes, mais recouvrent également les innovations sociales et organisationnelles. Après avoir dressé un bref historique en insistant notamment sur le rôle qu'a joué l'association des alcooliques anonymes aux Etats-Unis en mettant en place un protocole à partir d'une expérience collaborative, puis les associations de malades du SIDA, qui se sont, dans les années 1980 orientées vers « l'expertise profane », Madeleine AKRICH rappelle que la légitimité des associations est fondée sur les expériences des personnes concernées. C'est dans l'articulation entre ces expériences et les connaissances scientifiques que réside leur potentiel d'innovation. Les associations jouent en effet un rôle important de diffusion de l'information (organisation de colloques, travail de vulgarisation...), plus de la moitié d'entre elles comptant d'ailleurs un conseil scientifique. Elles mobilisent par ailleurs l'expérience des patients pour construire des connaissances, en particulier dans le cas des maladies rares, en étant motrices dans la collecte de données sur les caractéristiques et les parcours des patients. Enfin, certaines associations jouent un rôle d'appui à la recherche, tant de manière financière que logistique (constitution de cohortes...). Les associations peuvent également contribuer à faire émerger de nouvelles questions de recherche ou mettre en avant des sujets délaissés tels que le Distilbène. Certains proches de patients peuvent même devenir des entrepreneurs de recherche engagés dans l'innovation en cas de défaillance du marché grâce à leur connaissance intime des besoins des patients.

Marie-Pierre BICHET, vice-présidente d'Alliance maladies rares, rappelle que l'innovation doit être profitable à tous et ses risques anticipés et partagés, comme l'illustre la notion de « consentement éclairé ». Dans un contexte où des questions éthiques surgissent inéluctablement, un travail collectif est nécessaire pour améliorer la qualité de vie des patients, mais également les conditions de travail des professionnels de santé. Les maladies rares (qui comptent moins de 30 000 malades) concernent une personne sur 20 en France, pour près de 8 000 pathologies distinctes. Deux plans Maladies rares ont d'ores et déjà été mis en place et un 3^e est en préparation. Un travail de co-construction a été mené pour cela par le collectif Alliance maladies rares constitué par les associations. Les patients peuvent à cet égard être des moteurs, en devenant des « patients experts » ou des « patients ressources » sur des sujets tels que l'éducation thérapeutique, la notion de consentement éclairé, les essais cliniques, l'enseignement aux professionnels ou encore les enjeux éthiques. De ces débats qui interrogent l'engagement bénévole et la démocratie sanitaire naîtront les innovations de demain. La provocation et l'action sont en effet les seuls choix dont disposent les patients qui ne souhaitent pas rester passifs devant la maladie.



Marie-Claire PAULET, présidente de France Adot (Fédération des associations pour le don d'organes et de tissus humains), indique que France Adot, qui s'appuie sur 1 500 bénévoles, diffuse de l'information, en organisant notamment des actions de formation. Elle cherche également à sensibiliser les citoyens chaque année lors de la semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle osseuse, tant sur son site internet que via des actions de terrain au sein des universités, des entreprises, des galeries marchandes ou encore des hôpitaux. L'objectif est d'accompagner continuellement l'innovation et de trouver la parole juste et rassurante pour les patients et leurs familles.

Roger CHARLIER, président de la FNAIR (Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux), indique que la FNAIR, qui est en passe de devenir France Rein, entend représenter l'ensemble des patients touchés par l'insuffisance rénale, à tous les stades, y compris les patients qui ne sont pas en suppléance. Elle continuera de sensibiliser au développement de cette maladie silencieuse et de contribuer à l'accompagnement thérapeutique des patients afin qu'ils intègrent le traitement, parfois lourd, dans leur projet de vie. Elle militera pour l'accès aux meilleurs traitements pour tous les patients en promouvant la greffe, dans un contexte où l'accès aux innovations en santé reste encore trop disparate selon l'accès à l'information ou le milieu social. Des patients experts et ressources s'impliquent, pour cela, au quotidien sur le terrain, et un partenariat a été noué avec l'AFCROs qui regroupe les entreprises de la recherche clinique, afin de définir une formation pour les patients sélectionnés, qui analyseront les projets de recherche des entreprises adhérentes.

Dr. Caroline SUBERBIELLE, ARS Ile-de-France, rappelle que l'ARS travaille dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé qui a renforcé le rôle des usagers dans le système de santé. La réflexion est également menée dans le cadre des projets régionaux de santé et du schéma régional de santé. Afin de favoriser l'accès précoce à l'innovation, l'objectif est d'encourager le développement de la recherche, y compris sur des thèmes tels que les déterminants de santé ou les organisations. Si les représentants des usagers doivent participer aux instances de santé, les personnes doivent être suffisamment disponibles, faire remonter les besoins et être force de propositions. Ecoute respectueuse et formation sont les clés du succès.

Pr. Jean REIGNER, CHU Nantes, explique qu'un travail est mené avec les familles dans le domaine de la réanimation où l'objectif est de sauver la vie du patient et lui assurer la meilleure qualité de vie possible. Un groupe de recherche FAMIREA a d'ailleurs réfléchi aux interactions entre les soignants et les familles pendant la prise en charge des malades et à la réduction des épisodes de stress post-traumatique. Les professionnels de santé travaillent toutefois pour les patients, mais la plupart du temps sans eux, les associations de patients restant peu nombreuses.

Madeleine AKRICH observe sur ce point que la plupart des associations de patients concernent des maladies qui s'installent dans la durée.



Pr. Jean-François GUERIN, HCL Lyon, rappelle que le taux d'enfants nés par ponction n'augmente que très lentement en dépit des nombreuses innovations dans le domaine de l'AMP depuis une trentaine d'années. La fécondabilité est d'ailleurs très faible chez l'espèce humaine (au maximum de 25 %). Dans un contexte mercantile, les innovations doivent être analysées avec recul et avec méthode. La culture des embryons sur les cellules endométriales de la mère est par exemple lourde et onéreuse, sans que son efficacité n'ait jamais été démontrée. De même, un article scientifique tout récent vient de remettre en cause le PGS (*screening* génétique préimplantatoire), prôné par certains. De nouvelles questions éthiques émergent évidemment, notamment dans le cadre de la création de gamètes à l'aide de cellules somatiques ou encore de la vitrification ovocytaire pour un projet d'enfant différé. Les femmes ne doivent en tout cas pas être leurrées. La mobilisation des associations et la collaboration de l'ensemble des acteurs sont, pour cela, essentielles.

Avant de clôturer ces journées, **Anne COURREGES, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine,** tient à remercier l'ensemble des modérateurs et des intervenants, ainsi que les organisateurs, en particulier Didier Noury, Sylvie Kocon, la Direction de la Communication, ainsi qu'Emmanuelle Prada-Bordenave qui a été à l'initiative de ces journées. Cette édition a, une nouvelle fois, mis en évidence l'importance du travail commun, l'innovation au service des patients ne pouvant se faire qu'avec leur concours.

LES JOURNÉES
DE L'AGENCE
DE LA **BIOMÉDECINE**



ACCOMPAGNER L'INNOVATION
AU SERVICE DE TOUS LES PATIENTS