



Le rôle des associations de patients dans la recherche biomédicale et la prise en charge thérapeutique : l'implication de "Vaincre la Mucoviscidose" dans la transplantation pulmonaire bilatérale

Laurent Brillaud

► To cite this version:

Laurent Brillaud. Le rôle des associations de patients dans la recherche biomédicale et la prise en charge thérapeutique : l'implication de "Vaincre la Mucoviscidose" dans la transplantation pulmonaire bilatérale. Religions. Université de Strasbourg, 2021. Français. NNT : 2021STRAK007 . tel-03976028

HAL Id: tel-03976028

<https://theses.hal.science/tel-03976028>

Submitted on 6 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Doctorat de Théologie et de Sciences Religieuses

Discipline : Ethique

Unité de recherche : U.R. 4377 – Ecole Doctorale : ED 270

Laurent BRILLAUD

Le rôle des associations de patients dans la recherche biomédicale et la prise en charge thérapeutique.

**L'implication de « Vaincre la Mucoviscidose »
dans la transplantation pulmonaire bilatérale**

Soutenue publiquement le 1^{er} juin 2021

Directrice de thèse : Pr. Marie-Jo THIEL, professeure de théologie, Faculté de Théologie catholique (Strasbourg), membre.

Membres du jury : Pr. Frédéric ROGNON, professeur de théologie, Faculté de Théologie protestante (Strasbourg), président du jury.
Pr. Christophe PISON, médecin, chef du service pneumologie, CHU de La Tronche (Grenoble), rapporteur.
Pr. Jean-Philippe PIERRON, professeur de philosophie, Université de Bourgogne (Dijon), rapporteur.
Mme Marie-France CALLU, maître de conférences honoraire, Faculté de droit (Lyon 3), membre.



THESE

Doctorat de Théologie et de Sciences Religieuses

Discipline : Ethique

Unité de recherche : U.R. 4377 – Ecole Doctorale : ED 270

Laurent BRILLAUD

**Le rôle des associations de patients dans la recherche
biomédicale et la prise en charge thérapeutique.**

**L'implication de « Vaincre la Mucoviscidose »
dans la transplantation pulmonaire bilatérale**

Soutenue publiquement le 1^{er} juin 2021

Directrice de thèse : Pr. Marie-Jo THIEL, professeure de théologie, Faculté de Théologie catholique (Strasbourg), membre.

Membres du jury : Pr. Frédéric ROGNON, professeur de théologie, Faculté de Théologie protestante (Strasbourg), président du jury.

Pr. Christophe PISON, médecin, chef du service pneumologie, CHU de La Tronche (Grenoble), rapporteur.

Pr. Jean-Philippe PIERRON, professeur de philosophie, Université de Bourgogne (Dijon), rapporteur.

Mme. Marie-France CALLU, maître de conférences honoraire, Faculté de Lyon 3, membre.

DEDICACES

A mes parents, Jacques et Marie-Rose,
Ils m'ont tout donné, et prodigué sans cesse leurs encouragements pour avancer dans la vie.
Je leur dois le goût du travail bien fait, la persévérance jusqu'au combat pour vaincre.

A Jean Lafond, président de « Vaincre la Mucoviscidose »,
Jean m'a lancé dans ce projet de thèse à ses débuts,
et n'a pas manqué de me prodiguer de nombreux conseils avisés jusqu'à son dernier souffle.

Au docteur Pierre Lamothe,
Il a cru en mes capacités à mener une aventure comme celle de la thèse
après quelques années difficiles, en me faisant retrouver l'estime de soi.

A Gérard de Bennetot,
Une amitié « vieille » de huit années, mais très intense et encourageante.
Il m'a remis en selle dès mon arrivée à Lyon en 2012, et son décès récent m'affecte encore.

Aux équipes soignantes des CRCM et des centres de transplantation de Lyon et Grenoble,
Elles se dévouent sans compter auprès des patients atteints de la mucoviscidose.
Elles ont accueilli mon projet de recherche avec bienveillance et compétence.

Aux patients atteints par la mucoviscidose,
Ils font preuve d'un courage et d'une solidarité étonnants face à la transplantation.
Leur dynamisme et leur espérance en des avenir meilleurs forcent mon admiration.

REMERCIEMENTS

J'exprime toute ma gratitude à la Professeure Marie-Jo THIEL qui a accepté de m'accompagner sur le chemin d'une longue recherche de six années. Les enseignements en théologie morale reçus à l'occasion du DEA en théologie (section Histoire de l'Eglise), et ceux en éthique dans le cadre du CEERE ont trouvé un débouché qui me permet de faire une synthèse entre plusieurs connaissances liant les sciences humaines et les sciences biologiques. Merci pour votre soutien et votre confiance sans faille, et pour vos nombreux conseils avisés dont j'ai essayé de tenir compte.

Je remercie le Professeur Christophe PISON qui a bien voulu superviser mon travail de recherche et de rédaction, après que vous m'ayez accueilli dans le cadre de l'Université des Patients de Grenoble. Votre relation intime au monde des patients a rejoint mes préoccupations quant à leur place dans le système de santé, et vos conseils de pneumologue m'ont également été précieux.

Je remercie le Professeur Frédéric ROGNON, qui a accepté de faire partie du jury, sans bien me connaître. Votre confiance m'honore, soyez-en vraiment remercié.

Je remercie le Professeur Jean-Philippe PIERRON, dont j'ai pu apprécier les enseignements dans le Master Culture et Santé à l'Université Jean-Moulin à Lyon 3. Votre souci de l'humain et de la vulnérabilité inhérente à sa condition me touchent. Vous avez accepté d'être intégré au jury, je suis sensible cette marque de confiance manifeste.

Je remercie Madame Marie-France CALLU, dont les enseignements dans le cadre de l'Espace de Recherche en Éthique à l'Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes m'ont ouvert des horizons quant au droit de la santé. Vos préoccupations quant à l'éthique biomédicale rejoignent les centres d'intérêt que j'essaie de porter quant à ces questions.

Je remercie le Docteur Pierre FOUCAUD, président de l'association « Vaincre la Mucoviscidose », qui a accueilli sans réserve mon projet de recherche. Votre bienveillance et vos conseils avisés m'ont aidé à mieux comprendre les ressorts de ce mouvement associatif, et à m'y insérer avec bonheur. J'y associe le Docteur Marc STERN et le Docteur Pierre JOUANNET pour leurs nombreux avis dans les spécialités médicales en pneumologie et en éthique appliquée.

Je remercie Pascale LEFEVRE, déléguée territoriale de VLM en Rhône-Ain-Loire, qui a poursuivi l'œuvre de Pierre MANIFICAT et de Philippe COLIN, en m'intégrant aux initiatives de l'association « sur le terrain » régional, et en me mettant en contact avec plusieurs patients et leurs familles. Votre connaissance du monde des patients et des prises en soins m'a apporté un grand nombre d'éléments d'information et d'appréciation. Merci pour votre bienveillance.

Je remercie Erwan LE POULENNEC, père de patiente, et Pierre PARRAD, patient adulte, qui ont accepté d'assurer une relecture attentive, au fil du temps, de mes écrits en vue de ce travail de thèse. La mucoviscidose est pour vous une « compagne » du quotidien, et il n'était pas concevable que je m'affranchisse de votre liberté de parole et de votre expertise expérimentielle.

Je remercie Alexandre DELETRAZ et Arnaud MARKERT, qui m'ont prodigué de nombreux conseils quant à la mise en page de ce travail. Vos connaissances dans le maniement des outils informatiques et dans la présentation d'un travail académique m'ont beaucoup aidé quant à la finalisation de la thèse. J'y associe Anne-Marie ALLEVARD, qui a mis à ma disposition un réseau numérique de qualité pendant les périodes de confinement...

Je remercie l'équipe de doctorants de l'UR 4377 de l'Université de Strasbourg, entre autres Talitha, Christiane, Arnaud, Claire, Mic, Marius, Urbain... Nos rencontres dans les locaux du CEERE de Strasbourg (ou par visioconférences) ont forgé une unité de recherche sympathique et stimulante, sous la direction de la Professeure Marie-Jo THIEL.

Je remercie enfin tous ceux, nombreux, qui ont cru à mon initiative pour mener à bien cette recherche « au long cours », et parmi eux : Myriam et Jean-Jacques, Isabelle et Christian, Christiane et Christophe, Stéphane et Magali, Philippe, Elise, Jean-Christophe et Sophie, Joëlle, Nicolas et Marie-Pierre, Philippe et Anita, Bertrand et Isabelle, Michel, Bernard, Thierry, Geneviève, Vincent et Peggy, Anne-Marie, Ouisa, Marie-Hélène. Un grand merci à tous !

SOMMAIRE

DEDICACES	3
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	7
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	17
1. INTROÏT : « FERMETURE DE BAL AVEC NOËLIE »	17
2. LA MUCOVISCIDOSE	18
3. PROBLEMATIQUE	19
4. UNE HYPOTHESE DE TRAVAIL ET DES PISTES DE RECHERCHES ADJACENTES	23
5. METHODOLOGIE	36
6. DEROULE DE LA RECHERCHE MENEES	44
PREMIER CHAPITRE : LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE ET DE LA PERSONNE MALADE	48
1. PRECISIONS SUR LA MALADIE	48
2. LES SYMPTOMES DE LA MUCOVISCIDOSE	49
3. LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE	67
4. LES RESULTATS DES TRAITEMENTS	82
DEUXIEME CHAPITRE : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	85
1. MOTIFS ET INTERETS D'UNE INTERVENTION SOURCE DE PROMESSES	85
2. QUELQUES NOTIONS JURIDIQUES A PROPOS DES PREMIERES TRANSPLANTATIONS	86
3. LES RETICENCES DES ANNEES 1970 A 1985	88
4. QUELQUES DONNEES CHIFFREES	98
5. LA PRATIQUE DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	125
6. LES RESULTATS DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	145
TROISIEME CHAPITRE : LA RESSOURCE ASSOCIATIVE	169
1. LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS	170
2. RAPPEL HISTORIQUE A PROPOS DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS	172
3. LES FONCTIONS ET LES FORMES D'ASSOCIATIONS	173
4. LES DIFFERENTES REVENDICATIONS	180
5. LES FORMES DE MOBILISATION	185
6. LES DIFFERENTES FORMES D'AGREMENT	217
7. LA PLACE DES ASSOCIATIONS DANS LA RECHERCHE	217
QUATRIEME CHAPITRE : L'ASSOCIATION « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE »	226
1. PRESENTATION GENERALE	226
2. L'HISTORIQUE DE L'ASSOCIATION	228
3. LES OBJECTIFS GENERAUX DE L'ASSOCIATION « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE »	230
4. LES INSTANCES SCIENTIFIQUES INTERNES A L'ASSOCIATION	241
5. LES RELATIONS ENTRE « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » ET LA RECHERCHE	251
6. LES SOURCES DOCUMENTAIRES	262
7. LES RELATIONS ET L'IMPLICATION AVEC LES CRCM	264
8. LES PATIENTS AU SEIN DE L'ASSOCIATION	266
9. LES INITIATIVES PLANIFIEES PAR L'ASSOCIATION VLM ET SES PATIENTS	305
CINQUIEME CHAPITRE : L'IMPLICATION DE « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » DANS LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	314
1. INTRODUCTION	314
2. L'ASSOCIATION S'ENGAGE EN FAVEUR DE LA TRANSPLANTATION	318

3.	LA VOIX DES PATIENTS QUANT A LA GREFFE PULMONAIRE	366
4.	DISCUSSION : TRANSPLANTATION VERSUS RECHERCHE MOLECULAIRE ?	390
CONCLUSION :		401
1.	LA METHODOLOGIE ET LE CHEMINEMENT DE LA RECHERCHE	403
2.	LES ACQUIS DE LA RECHERCHE	405
3.	LES PERSPECTIVES DE LA RECHERCHE	410
ANNEXES		418
1.	HISTORIQUE RELATIF AUX GREFFES D'ORGANES ET DE TISSUS (TOUS ORGANES ET TISSUS)	419
2.	CHRONOLOGIE DES PROGRES EN GREFFE PULMONAIRE	424
3.	LES GRANDS PRINCIPES GENERAUX ET ETHIQUES DU DON D'ORGANES	426
4.	CONSIDERATIONS ETHIQUES GENERALES QUANT AUX GREFFES	436
5.	LES AVIS DU CCNE SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES	439
6.	LES IMPLICATIONS LEGALES DE LA PROBLEMATIQUE POSEE PAR LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE EN FRANCE	440
7.	PRELEVEMENT ET TRANSPLANTATION A TRAVERS LE MONDE	455
8.	LA PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE ET PLURIDISCIPLINAIRE	459
9.	LA GROSSESSE APRES UNE TRANSPLANTATION PULMONAIRE	462
10.	LES CISEAUX MOLECULAIRES CRISP-Cas9	465
11.	LES DIFFERENTES FORMES D'AGREMENT ASSOCIATIF	467
12.	L'EVIDENCE BASED MEDICINE	472
13.	ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET RECHERCHE MEDICALE	475
14.	L'HISTOIRE ASSOCIATIVE DE L'AFLM, PUIS DE VLM	479
15.	UNE ENQUETE ET UN PROGRAMME	485
16.	LE ROBOT « LEO » DE L., UN OUTIL D'AIDE A L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE... ..	487
17.	L'ACCES DES PATIENTS AU DOSSIER MEDICAL ET LA CONVENTION AERAS	488
18.	PARTICIPATION DES PATIENTS AU SEIN DES CONSEILS STATUTAIRES ET INSTANCES DE VLM (SUR DEUX PAGES)	490
19.	L'ASSOCIATION GREGORY LEMARCHAL	491
20.	« VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » FACE A L'ACTION INTERNATIONALE	494
BIBLIOGRAPHIE		498
1.	MUCOVISCIDOSE : PATHOLOGIE, TRAITEMENTS, PRISE EN CHARGE	498
2.	ASSOCIATIONS DE PATIENTS	506
3.	LES TRANSPLANTATIONS, LA GREFFE PULMONAIRE	518
4.	GENERALITES EN ETHIQUE BIOMEDICALE	540
TABLE DES MATIERES		543
TABLE DES ANNEXES		551

ABREVIATIONS

AAH :	Allocation Adulte Handicapé
ABM :	Agence de la Biomédecine
ABPA :	Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique
AC :	Arrêt cardiaque
ADAPT :	(Association pour l’insertion sociale et professionnelle des personnes handicapées)
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ADOT :	Association des Donneurs d’Organes et de Tissus
AERAS :	s’Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé (Convention d’amélioration pour l’accès au crédit des personnes malades)
AERES :	Agence d’Evaluation de la Recherche et de l’Enseignement Supérieur
AFLM :	Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose
AFM :	Association Française contre les Myopathies
AG :	Assemblée générale
AINS :	Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
ALLISS :	<u>Alliance</u> Sciences Société
AMK :	Association Muco-Kiné
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP :	Assistance Médicale à la Procréation (= PMA)
AMR :	Alliance Maladies Rares
ANR :	Agence Nationale de la Recherche
ANSES :	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’Environnement et du travail
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament (et des Produits de Santé) (Anciennement AFSSAPS)
APA :	Activité Physique Adaptée
APR :	Association des Paralysés et Rhumatisants
AP-HP :	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARH :	Agence Régionale de l’Hospitalisation

ARN :	Acide Ribon <u>u</u> cléique
ARNm :	Acide Ribon <u>u</u> cléique messenger
ARS :	Agence Régionale de la Santé
ARSEP :	Aide à la Recherche sur la Sclérose En Plaques
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BEC :	Bureau d'Etudes Cliniques
BMI = IMC :	<i>Body Mass Index</i> = Indice de Masse Corporelle
BNDMR :	Banque Nationale de Données Maladies Rares
BPCO :	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CAF :	Caisse d'Allocations Familiales
CASM :	Comité Associatif de Suivi pour la prise en charge de la Mucoviscidose
CCI :	Commission de Conciliation et d'Indemnisation (des accidents médicaux)
CCNE :	Comité Consultatif National d'Ethique
CCOMS :	Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé
CEC :	Circulation Extra Corporelle
CECOS :	Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humains
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CERMU :	Cercle d'Etudes et de Recherches sur la <u>M</u> ucoviscidose (et les maladies voisines)
CF-Experts:	<i>Cystic Fibrosis Experts</i>
CFRD:	<i>Cystic Fibrosis Related Diabetes</i>
CFTR:	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>
CHLS:	Centre Hospitalier Lyon-Sud (Pierre-Bénite)
CHU:	Centre Hospitalier Universitaire
CIANE :	Collectif Inter-Associatif Autour de la Naissance
CI3P :	Centre d'Innovation du Partenariat avec les Patients et le Public
CISS :	Collectif Inter-associatif Sur la Santé (devenu France Assos-Santé)
CLAD :	<i>Chronic Lung Allograft Dysfunction</i> (dysfonction chronique du greffon pulmonaire)
CLIMN :	Comité de Liaison Interservices des Maladies Nosocomiales
CMM :	Conseil Médical de la Mucoviscidose
CMT :	Charcot-Marie-Tooth (maladie de) [neuropathie périphérique]
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNEH :	Centre National de l'Expertise Hospitalière
CO ₂ :	Dioxyde de carbone
COMP:	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CNRS :	Centre National de la Recherche Scientifique
CPAFK :	Comité Provincial des Adultes Fibro-Kystiques (au Canada)
CPO :	Centre de Prélèvement d'Organes
CPP :	Comité de Protection des Personnes
CRCI :	Commission Régionale de Conciliation et d'Indemnisation
CRCM :	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
CRISPR-Cas9:	<i>Cluster Regular Interspaced Short Palindromic Repeats – Protein Cas9</i>
CR-MR:	Centre de Référence – Maladies Rares
CRSA :	Conférence Régionale de la Santé et de l'Autonomie
CRU :	Commission de Relations avec les Usagers (du système de santé)
CSP :	Code de la Santé Publique
CSR :	Comité Stratégique de la Recherche
CTNERHI :	Centre Technique National d'Etudes et de Recherche sur les Handicaps et les Inadaptations
DCEM:	Deuxième Cycle d'Etudes Médicales
DDAC:	Donneur Décédé après Arrêt Circulatoire contrôlé
DGOS :	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS :	Direction Générale de la Santé
DHOS :	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DPNI :	Diagnostic Prénatal Non-Invasif
DID:	Diabète Insulino-Dépendant
DIU :	Diplôme Inter Universitaire
DMOS :	Diverses Mesures d'Ordre Social
DMP :	Décision Médicale Partagée
DRASS :	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
ECBC :	Examen Cytobactériologique des Crachats
ECFS-CTN:	<i>European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trial Network</i>

ECMO :	<i>Extra Corporeal Membrane Oxygenation</i> (Circuit d'oxygénation et d'élimination du CO ₂)
EEG :	Electro-Encéphalogramme
EFR :	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EGE:	<i>European Group on Ethics (in Science and New Technologies to the European Commission)</i>
EM :	Entretiens de la Mucoviscidose (alternent avec les JFM)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du Médicament)
EMDR:	<i>Eye Movement Desensitization and Reprocessing</i>
EMERAA:	Ensemble pour la prise en charge de la Mucoviscidose en Rhône-Alpes Auvergne
ENaC :	<i>Epithelium Na Channel</i> (Canal sodium de la membrane des cellules épithéliales)
EREARA :	Espace de Réflexion Ethique Auvergne Rhône-Alpes
ERN-LUNG:	<i>European Reference Network – rare respiratory diseases</i> (lung = poumon)
ETP :	Education Thérapeutique du Patient
ou :	Equivalent Temps Plein (<i>dans ce cas, c'est précisé dans le libellé du texte</i>)
EURORDIS:	<i>European Organization for Rare Diseases</i>
EVS:	<i>European Values Study</i> (enquête internationale et longitudinale sur les comportements, opinions et valeurs des citoyens européens).
EYIM:	<i>European CF Young Investigator Meeting</i>
FAG:	Forfait Annuel Greffe
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FIFPL :	Fonds Interprofessionnel de Formation des Professionnels Libéraux
FiO ₂ :	Fraction inspirée en Oxygène
FFAGCP :	Fédération Française des Associations des Greffés du Cœur et des Poumons
FNAPSY :	Fédération Nationale des Patients en Psychiatrie
FONDA :	(Plateforme d'intelligence collective qui produit des éclairages pour nourrir les choix stratégiques des acteurs du monde associatif)
FRM :	Fondation pour la Recherche Médicale
GEM :	Groupes d'Entraide Mutuelle
GETHEM :	Groupe Education <u>T</u> hérapeutique Et Mucoviscidose
GETTAM :	Groupe Education Thérapeutique du patient Transplanté Atteint de Mucoviscidose

GFPH :	Groupe ^m ent Français des Personnes Handicapées
GRAM :	Groupe de Réflexion avec les Associations de Malades
HAS :	Haute Autorité de Santé
HbA1C :	Hémoglobine Glyquée
HCL :	Hospices Civils de Lyon
HEGP :	Hôpital Européen Georges Pompidou (à Paris 15 ^{ème})
<i>H. influenzae</i> :	<i>Hemophilus Influenzae</i>
HGPO :	Hyperglycémie Provoquée Orale
HIT-CF:	<i>Human Individualized Treatment-Cystic Fibrosis</i> (Programme de recherche international en mucoviscidose à partir d'organoïdes)
HLA :	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (= CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité)
HPV:	<i>Human Papilloma Virus</i> (= papillomavirus humain)
HTA :	Hypertension Artérielle
IACFA:	<i>International Association of Cystic Fibrosis Adults</i>
i.e. :	c'est-à-dire
INED :	Institut National d'Etudes Démographiques
INJEP :	Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire
IMG :	Interruption Médicale de Grossesse
INPES :	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSERM :	Institut National
iPS:	<i>Induced Pluripotent Stem cells</i> (cellules souches pluripotentes induites)
ISHLT:	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
IV :	Intraveineuse
JFM :	Journées Francophones de la Mucoviscidose
JNTD :	Jeux Nationaux des Transplantés et des Dialysés
JORF :	Journal Officiel de la République Française
LAS :	<i>Lung Allocation Score</i>
LAT :	Limitation ou Arrêt de Traitements
LBA :	Lavage Broncho-Alvéolaire
(Loi) LEC :	Loi relative à l'Egalité et à la Citoyenneté
LNA :	Liste Nationale d'Attente

MDPH :	Maison Départementales des Personnes Handicapées
MFN :	Mutation (génétique) à Fonctionnalité Minimale
MGEN :	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
MIG :	Missions d'Intérêt Général
MIGAC :	Missions d'Intérêt Général et à l'Aide à la Contractualisation
µm :	micromètre (a remplacé le micron)
Mmol/l :	milli-moles par litre (équivalent de g/l, grammes par litre)
MMP-9 :	Métallo-peptidase matricielle 9
MST :	Maladie Sexuellement Transmissible
MTC :	Médecine Traditionnelle Chinoise
Muco-CFTR :	Filière Maladies Rares propre à la mucoviscidose
NACFC :	<i>National American Cystic Fibrosis Conference</i>
NGS:	<i>Next Generation Sequencing</i> (Séquençage à Très Haut Débit)
NHS :	<i>National Health Service</i> (Agence Nationale de Santé, aux USA)
NIH :	<i>National Institute of Health</i> (Instituts Nationaux de Santé, aux USA)
NORD:	<i>National Organization for Rare Diseases</i>
NTIC :	Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication
O ₂ :	Oxygène
ODA :	<i>Orphan Drug Act</i>
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONIAM :	Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux
ONM :	Observatoire National de la Mucoviscidose (remplacé par le Registre)
ORPHANET :	(Portail des maladies rares et des médicaments orphelins – en libre accès)
<i>P. aeruginosa</i> :	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
PaCO ₂ :	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PAI :	Plan d'Aménagement Individualisé (de la MDPH)
PaO ₂ :	Pression artérielle en oxygène
PCE :	Photo-Chimiothérapie Extracorporelle
PCR :	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEG :	Polyéthylène Glycol (= Macrogol)
PHARE-M :	Programme Hospitalier d'Amélioration des Résultats et de l'Expertise – Muco

PHRC :	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PLFSS :	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PMA :	Procréation Médicalement Assistée (= AMP)
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS :	Plan National de Diagnostic et de Soins
PNMR :	Plan National Maladies Rares
PNRG :	Plan National de Répartition des Greffons
Ppm :	parties par million
PREPS :	Programme de Recherche sur la Performance en Soins
PROM :	<i>Patient Reported Outcome Measures</i>
PU-PH :	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
R&D :	Recherche et Développement
RCH :	Rectocolite Hémorragique
RhDNase :	Désoxyribonucléase de type I Recombinante Humaine
RI :	Règlement intérieur
RNM :	Registre National de la Mucoviscidose (remplaçant l'ONM)
RNR :	Registre National des Refus (de l'ABM)
RQTH :	Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé
<i>S. aureus</i> :	<i>Staphylococcus Aureus</i>
SFM :	Société Française de la Mucoviscidose
SHS :	Sciences Humaines et Sociales
SMA :	<i>Spinal Muscular Atrophy</i>
SOID :	Syndrome d'Occlusion Intestinale Distale
SRA :	Service de Régulation et d'Appui (de l'Agence de la Biomédecine)
SROS :	Schéma Régional d'Organisation des Soins
STCS :	<i>Swiss Transplant Cohort Study</i>
SU :	Super-Urgence (Nationale Poumons)
SYSCLAD:	<i>SYstem Chronic Lung Allograph Dysfunction</i>
T2A :	Tarification à l'Activité
TENS :	<i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
TGI :	Tribunal de Grande Instance

TIC :	Technologies de l'Information et de la Communication
TIR :	Trypsine Immuno-Réactive
TRANSHEPATE :	Fédération Nationale des Déficiants et Transplantés Hépatiques
UE :	Union Européenne
UNAAUSS :	Union Nationale des Associations Agréées d'Usagers du Système de Santé
UNAFAM :	Union Nationale des Familles et Amis de personnes Malades et/ou handicapées psychiques
UNAPEI :	Union Nationale des Associations des Parents d'Enfants Inadaptés
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
UNESCO:	<i>United Nations Education, Science and Culture Organization</i> (Organisation des Nations-Unies pour l'Education, la Science et la Culture)
UNOS:	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VEMS :	Volume Expiratoire Maximal à la Seconde
VHB :	Virus de l'Hépatite B
VHC :	Virus de l'Hépatite C
VIH :	Virus Immunodéficient Humain
VLM :	Vaincre la Mucoviscidose
VNI :	Ventilation Non Invasive
VRS :	Virus Respiratoire Syncytial
ZFN :	Nucléases en doigts de Zinc (pour CRISP-Cas9)

INTRODUCTION

1. Introït : « fermeture de bal avec Noëlie »

Dernier samedi d'août 2002, dans un manoir du XVIII^e siècle du bocage des Mauges, la fête bat son plein, au son d'une musique rock des « sixties » : c'est la fin de la journée des « cousinades » et un moment particulièrement apprécié des jeunes générations. Au centre de la piste, Noëlie, 20 ans, se laisse guider par Laurent, son cavalier quarantenaire. Les autres danseurs s'écartent gentiment pour faciliter le passage de ce couple improbable d'un instant. De fait, Noëlie n'est pas vraiment « seule », puisque ses fosses nasales sont reliées par un flexible à une bouteille d'oxygène qu'elle porte dans un sac à dos. De son côté, son cavalier n'est pas spécialement « équipé », quoique chacun dans la salle connaisse son insuffisance respiratoire et sa malhabilité motrice ! À la fin de ce rock « endiablé », ils restent seuls sur piste, applaudis par les cousins, debout autour de la salle. Au clap de fin, ils sont allés s'asseoir et se rafraîchir, épuisés mais fiers de ce qu'ils considéraient alors un peu comme une « performance », même si tel n'était pas le but. C'est le dernier souvenir que je garde de Noëlie en vie, un témoignage exceptionnel de vie¹ !

Ma petite-cousine est née atteinte de la mucoviscidose et nous nous étions rencontrés plusieurs fois à des réunions de famille dans l'Anjou et le Jura. Ayant suivi de loin l'évolution de sa maladie, grâce aux informations diffusées au sein de la famille, la découverte de cette pathologie fut pour moi progressive et parcellaire. Son décès, le 14 janvier 2003, fut un choc, car je ne pouvais imaginer une telle issue après le tour de danse six mois plus tôt ! C'est le jour de ses funérailles, rassemblant des centaines d'amis et de cousins, que j'ai pris la décision de m'intéresser de plus près à cette maladie qui ne laissait presque aucune chance aux jeunes patients.

¹ Le père de Noëlie, écrivait dix ans plus tard : « Les rêves deviennent parfois réalité, ces temps-forts sont l'occasion de partages, pierres précieuses de notre quotidien pour mieux vivre demain. » (Courrier de Jean-Bernard Gauvain – 31 août 2012).

Comment, au tournant du troisième millénaire, peut-on « comprendre » et « accepter » la mort de patients si jeunes, si désireux de vivre à fond leur vie de jeunes adultes ? Comment leur proposer un nouveau souffle, autant physique que symbolique ? Le présent travail cherche en quelque sorte à donner des éléments de réponse à ces questions, en interrogeant l'option de la transplantation pulmonaire, parmi d'autres pistes thérapeutiques.

2. La mucoviscidose

2.1 Quelques généralités

La mucoviscidose est une maladie chronique de l'enfance qui se caractérise par des sécrétions visqueuses au niveau de nombreux organes, principalement les poumons (à l'origine d'obstruction des bronches et de surinfections répétées) et le pancréas ; pour ce dernier organe, les sucs pancréatiques ne sont plus suffisamment sécrétés, sinon mal transportés, ce qui conduit à une mauvaise absorption des graisses et à des troubles nutritionnels. En ce sens, la mucoviscidose est également appelée fibrose kystique du pancréas (*cystic fibrosis* dans les pays anglo-saxons). Le mot mucoviscidose dérive de « mucus » et de « visqueux ».

2.2 Une maladie génétique

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques dans les populations de type caucasien (population blanche occidentale). La recherche génétique du gène responsable de la maladie a commencé en 1981. À force de recoupements et d'études des cas de transmission familiale, les chercheurs identifient à partir de 1985 des marqueurs génétiques, c'est-à-dire des séquences d'ADN² facilement repérables associées à la maladie chez tous les patients. Le gène codant pour la protéine CFTR a été découvert seulement en 1989 par les chercheurs Lap-Chee Tsui (Hôpital pour Enfants Malades de Toronto) et Francis Collins (Université du Michigan)³.

² ADN : Acide Désoxyribonucléique.

³ J.-L. Marx « The Cystic Fibrosis Gene is found », *Science*, vol. 245, n° 4922, p. 923, 1^{er} septembre 1989.

D.-E. Koshland « The Cystic Fibrosis Gene Story », *Science*, vol. 245, n° 4922, p. 1029, 8 septembre 1989.

2.3 Prévalence de la maladie

L'incidence de la mucoviscidose est variable en fonction des populations : on l'estime à environ 85 000 patients au total dans le monde, mais la maladie est beaucoup plus rare dans les populations asiatiques ou africaines que dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord, avec des variations à l'intérieur de chaque pays. En France, où l'on compte 7 114 patients pris en charge en 2017, environ 180 enfants naissent chaque année avec la mucoviscidose, soit en moyenne 1 sur 4 500 nouveau-nés.

3. Problématique

De l'avis de nombreux parents et d'un certain nombre de thérapeutes, la situation des patients atteints de mucoviscidose était, jusqu'en 1988, dramatique⁴ : arrivés à un stade critique, pour ne pas dire quasi-terminal, les patients mouraient, souvent jeunes : l'espérance de vie d'un enfant atteint de mucoviscidose, né dans les années 1980, était de 10 ans maximum, faute de traitements adéquats et efficaces. En 1993, cette espérance de vie se situait autour de 20 ans et de nos jours, elle a encore presque doublé, avec un âge moyen de décès autour de 35 ans et un âge médian de décès de 33,8 ans en 2017⁵. Il était devenu indispensable d'imaginer une nouvelle thérapeutique efficace pour ces patients !

Parmi les thérapies relatives à la mucoviscidose, l'une d'elles, particulièrement invasive mais très innovante, suscite l'espoir en France depuis l'année 1988 : la transplantation pulmonaire⁶ a permis de prolonger la vie d'un nombre de plus en plus élevé de patients. On savait de fait, grâce aux expériences et applications réussies dans d'autres pays, que la suppression du poumon malade et son remplacement par un poumon sain (le greffon) éradiquaient les manifestations les plus graves de la mucoviscidose, d'un point de vue pulmonaire s'entend.

⁴ En dépit des progrès dans la prise en charge, dans la recherche thérapeutique (médicaments et greffe), la situation demeure toujours tendue aujourd'hui, et elle le restera tant que l'on n'aura pas éradiqué cette maladie.

⁵ Registre National de la Mucoviscidose, *Données de l'année 2017*.

⁶ J'emploie ce terme générique de transplantation pulmonaire, et non pulmonaire bilatérale, afin d'englober toutes les interventions de greffe sur le poumon. Il arrive que la transplantation soit pratiquée sur un seul poumon, même si cette situation chirurgicale se révèle assez rare aujourd'hui. Dans la présente étude, il paraît néanmoins clair qu'il s'agit très préférentiellement de la transplantation pulmonaire bilatérale.

Aujourd'hui, la transplantation pulmonaire donne les meilleurs résultats pour les malades atteints de mucoviscidose et elle peut offrir une aisance respiratoire ainsi qu'une belle qualité de vie dans un certain nombre de situations. Il convient certes de modérer cet optimisme quand on connaît les risques importants liés à la déficience immunitaire induite et ceux que l'on découvre actuellement quant à certaines complications inattendues. Cependant, en cas d'altération irréversible de l'infection et de l'inflammation pulmonaires, on ne connaissait pas alors de traitement⁷ plus salvateur !

Pourtant, cette innovation technique qu'est la transplantation pulmonaire a mis du temps à se mettre en place en France dans le cadre de la mucoviscidose : il n'est que de rappeler les propos du Docteur Marc Stern, chef du service de pneumologie de l'hôpital Foch à Suresnes, selon lequel « la transplantation pulmonaire est restée longtemps une activité qui végétait. Culturellement en France, bon nombre de médecins estimaient que la greffe des poumons ne fonctionnait pas. »⁸ Il a donc fallu un quart de siècle pour établir ce constat et apporter pour de bon cet espoir de greffe aux patients atteints de mucoviscidose !

La rencontre avec certains praticiens en pneumologie et en chirurgie thoracique m'a confirmé que cet engagement en faveur de la promotion de la transplantation pulmonaire n'avait pas toujours été uniforme, ni univoque au sein-même de l'association. Il semblerait que les années 1980 aient été le théâtre de luttes d'influence et de dissensions entre « pro » et « anti » greffe, probablement aggravées par une méconnaissance de la maladie et/ou du potentiel de la transplantation pulmonaire. De plus, l'association « Vaincre la Mucoviscidose (VLM)⁹ » n'a pas toujours épousé le même langage et les mêmes attitudes,

⁷ Le vocable « traitement » dans le cadre de la transplantation pulmonaire paraît parfois contesté par certains auteurs, puisque selon eux, « la transplantation n'est pas un traitement en soi puisque la mucoviscidose est toujours présente. Ces termes de traitement et de guérison définitive me paraissent à revoir... » (Témoignage de Sylvie Zeller, mère de patient, interrogée aux Entretiens de la Mucoviscidose à Poitiers en mars 2015).

⁸ M. Stern « La transplantation pulmonaire : une aventure hors du commun », *Vaincre*, décembre 2013, n° 139 décembre 2013, p. 15.

⁹ Étant fréquemment citée au regard de la thématique de ce travail, l'association « Vaincre la Mucoviscidose » sera dorénavant indiquée selon ses initiales usuelles : VLM. A noter qu'une revue associative dédiée (Vaincre Les Myopathies) utilise la même abréviation. Dans ce travail, aucune ambiguïté, il s'agit, sauf exception dûment signalée, de « Vaincre la Mucoviscidose ».

selon les époques et selon les personnes à l'œuvre, quant à la mise en place de la greffe pulmonaire. Si aujourd'hui un « consensus » semble apparemment se dessiner en faveur de la transplantation, quels en sont les moteurs, les leviers, les raisons d'être et d'agir ? Quelle est la réelle prise en compte des « échecs » ? La prise de risque engagée est-elle bien de l'ordre du raisonnable ? Cet ensemble de questions peut donc avoir vocation à former une problématique ; il peut aussi prétendre à s'intégrer dans un questionnement d'éthique biomédicale relatif au rôle d'une association de patients face une prise en charge thérapeutique aboutie de la mucoviscidose.

Face aux nombreuses hésitations et réticences du côté de quelques professionnels, il est intéressant, voire original, de noter le rôle qu'a pu jouer VLM dans la mise en place de cette thérapie innovante que représentait la transplantation pulmonaire, car ce ne fut pas toujours du côté du corps médical qu'il fallut chercher « le déclic » pour innover et se lancer : ce sont bien souvent les patients, regroupés en association (au départ l'Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose, ou AFLM), qui ont demandé, réclamé, insisté, pour que soit reconnue une forme de « droit » à la greffe pulmonaire, associée à une audace peu commune de la part de « non-experts » !

Le principal objectif de recherche visé dans ce travail d'éthique biomédicale va donc s'attacher à questionner l'engagement actif d'une association de patients au bénéfice supposé d'une thérapie innovante dans le traitement de la mucoviscidose : la transplantation pulmonaire. Il semble que nous disposions désormais d'un recul suffisant, une trentaine d'années, pour évaluer cette pratique, riche de nombreux choix, contraintes, déceptions, questionnements, attentes et espérances. Après plus de trente années d'exercice, parsemées d'échecs et de réussites, il convient d'évaluer également les objectifs secondaires de recherche, comme :

- le crédit porté aux associations de patients quant aux enjeux de santé (par les patients eux-mêmes, les professionnels, les institutions...) ;

- la représentativité des patients au sein-même des associations (en plus du corps médical et scientifique, des salariés du siège, ainsi que parmi les conseils statutaires...) ;
- l'intérêt porté au savoir d'expérience des patients et à leur possible expertise.

La problématique se révèle d'une actualité assez saisissante puisque la HAS vient de promulguer un argumentaire pour encourager les bonnes pratiques en faveur de l'engagement des patients dans les secteurs social, médico-social et sanitaire¹⁰. Ce document particulièrement récent reprend les bases plus anciennes d'une réflexion approfondie à propos du *Patient and Public Involvement (PPI)* au sein du système de santé britannique¹¹.

Ce travail va aussi consister à étudier les relations qui se sont nouées entre les divers acteurs concernés au plus près par la greffe de poumons dans le cadre de la mucoviscidose : patients, chirurgiens, soignants, associations, chercheurs, institutions dédiées à la santé... Il faudra pouvoir dire, définir, resituer les rôles joués par chacun au bénéfice d'une thérapie qui fut innovante et qui reste risquée en termes de conséquences possibles (rejet aigu, bronchiolite oblitérante...). Finalement, au sein de cette action citoyenne et participative, quelle éthique du soin et de la recherche se dégage en vue d'une amélioration de la santé et de la qualité de vie des patients ?

On peut donc se demander quelles ont été les motivations associatives pour militer en faveur d'une telle intervention et pour favoriser une conquête des mentalités en faveur de l'acte de transplanter un organe respiratoire. De fait, il ne s'agit pas de défendre à tout crin « la greffe pour la greffe », cette thérapeutique reste trop lourde, à moins qu'il ne s'agisse d'éviter une mort inéluctable ! On peut aussi s'interroger sur le droit d'une association de patients à intervenir de manière aussi déterminée, afin de défendre, voire convaincre du

¹⁰ Haute Autorité de Santé (HAS), *Argumentaire : soutenir et encourager l'engagement des usagers dans les secteurs social, médico-social et sanitaire*, 23 juillet 2020.

¹¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Patient and public involvement policy*, 2013.

bien-fondé de la mise en place de la transplantation pulmonaire : VLM aurait-elle pu dépasser parfois les limites fixées à son rôle d'association de patients ?

La mucoviscidose étant une maladie létale, il a fallu trouver des solutions et la greffe pulmonaire a fini par s'imposer comme l'une d'entre elles, en attendant que la thérapie de la protéine obtienne des résultats positifs transposables pour tous les patients atteints par une mutation du gène CFTR. Les hésitations et réticences n'ont pas manqué pour promouvoir la transplantation pulmonaire, il a donc fallu la mobilisation associative de l'AFLM, puis de VLM pour encourager les praticiens à une telle intervention chirurgicale, eux-mêmes souvent convaincus de son caractère novateur et prometteur. Un jeu intense de relations parfois complexes, s'est décliné entre les professionnels et les patients muco (et leurs proches) réunis en association, afin d'aboutir à des propositions fiables dans le cadre d'une recherche citoyenne et participative. Je privilégie donc une hypothèse de travail dans ce jeu de relations, hypothèse que j'étaye par un ensemble de pistes de recherches adjacentes. Celles-ci ont vocation à nuancer ou moduler l'idée d'une nécessaire collaboration entre les patients regroupés en association et les soignants et chercheurs.

4. Une hypothèse de travail et des pistes de recherches adjacentes

A partir de l'énoncé de la problématique ci-dessus exposée, nous pouvons définir une hypothèse de travail privilégiée : celle de la nécessité du partenariat entre les professionnels et les patients réunis en association dans le cadre de la greffe pulmonaire. Mais ce partenariat peut aussi ne pas apparaître comme souhaitable ou profitable. Nous ne nous situons pas dans cette optique-là – au vu des résultats assez largement positifs apportés par la transplantation pulmonaire – et parce que nous croyons véritablement aux bienfaits d'une conjonction des intentions, au service du soin et, pourquoi pas, de la guérison. Nous abandonnerons donc cette deuxième proposition, qui n'est pas celle choisie par la communauté médicale et encore moins celle des patients ! Néanmoins, nous posons à-côté de cette hypothèse majeure un certain nombre de pistes de recherche qui peuvent amender ou infléchir la réflexion et la mise en pratique du partenariat souhaitable, voire indispensable entre les spécialistes de la transplantation et les patients concernés, constitués en association.

4.1 Une collaboration indispensable entre l'association et professionnels

Le souhait d'un partenariat d'un nouveau genre entre professionnels et patients, au service du caractère novateur et plein d'espoir que représente la transplantation, peut sembler une piste à privilégier, alors que tous les autres moyens thérapeutiques ont été épuisés et lorsque le souffle « ne tient plus qu'à un fil ». Il n'est pas question de proposer la greffe des poumons à tous les patients atteints de mucoviscidose, il convient même de la réserver aux patients « à bout de souffle » afin qu'ils évitent un étouffement et une mort certaine.

On remarque depuis quelques années une tendance de fond, une large demande qu'il faut accompagner, soignants et familles « confondus ». Cette demande a été vraisemblablement sous-tendue par l'absence d'une autre thérapeutique pour prolonger la vie, du moins tant que la thérapie de la protéine Trikafta n'avait pas donné de premiers résultats encourageants. On pouvait reconnaître que la question du choix était limitée, ce qui faisait taire les questionnements quant à la responsabilité et à la culpabilité (« fallait-il y aller ou pas ? »).

L'auto-perception de la gravité de la maladie est une question qui interroge chaque patient et son entourage proche, entraînant un cheminement vers une greffe pulmonaire possible, ou vers un refus de cette éventualité, surtout quand les signes somatiques ne semblent pas justifier une intervention lourde. Beaucoup de remaniements psychiques sont mobilisés chez les patients concernés et chez leurs proches. Certains choisissent de s'engager personnellement aux côtés des soignants sur un chemin qui doit les mener vers une prise en charge partagée. Mais bien souvent, ce choix nécessite l'appui d'un groupe, voire d'une structure, pour porter plus avant les questionnements, les objections, les réponses à définir ensemble. La prise en charge s'élargit alors au monde associatif, comme celle qui est proposée au sein de VLM. Dans les deux situations (individuelle et associative), chacun tente de jouer sa partition en vue d'un « nouveau souffle ».

4.1.1 L'engagement des patients et de leurs proches

Personne aujourd'hui ne pourrait sérieusement prétendre soigner sans faire participer le patient aux soins. L'expérience acquise par les patients eux-mêmes est un savoir

précieux, qui se doit d'être partagé et échangé aux autres patients, mais également aux soignants. Et même pour des questions comme la greffe pulmonaire, on peut imaginer l'importance du témoignage du patient, pour aider les chirurgiens et les équipes médicales à appréhender certaines difficultés. Surtout, nous posons l'hypothèse qu'un soutien mutuel et une réelle collaboration réunissant les patients, leurs familles, les soignants, les chercheurs, les instances de santé publique etc. a pu jouer un rôle absolument décisif dans la promotion d'une thérapeutique comme la greffe pulmonaire. Nous ne sommes plus aux temps où la ligne de partage entre soignants et patients était assez hermétique, où la méfiance et le paternalisme étaient la règle du côté des équipes médicales, de même qu'une certaine crainte du côté des patients, souvent seuls face à leur pathologie et au monde de la santé. Cette nouvelle donne peut être considérée comme une voie d'avenir pour les patients atteints de mucoviscidose¹².

Au-delà de la qualité technique des équipes médico-chirurgicales, nous posons l'hypothèse que l'engagement des patients et de leurs proches en faveur d'un « nouveau souffle », conjointement à celui de la communauté médicale et scientifique, pourraient constituer l'élément constitutif d'une nouvelle forme de collaboration, allant plus loin que l'alliance thérapeutique : il s'agit de l'*empowerment*¹³ des patients, qui participe de cette implication originale des patients dans les questions et décisions relatives aux thérapies à encourager. Celui-ci prend une toute autre dimension quand ces derniers se regroupent en association.

¹² Contrairement à la BPCO, la greffe pulmonaire semble de moins en moins « considérée comme une voie d'avenir », en raison de nouvelles stratégies médicamenteuses, que je présente plus loin dans ce travail.

¹³ Cet anglicisme est devenu courant dans le vocabulaire de la santé publique, même si des essais de francisation, plus ou moins heureux, ont été proposés : renforcement, participation active, voire prise de pouvoir (en France), empouvoirement, capabilisation, autonomisation, agentivation (au Québec)... Nous conservons le vocable anglicisé en raison de sa fréquence d'utilisation, même s'il ne nous convient pas parfaitement. Pour une définition plus précise de la notion d'empowerment, voir dans le troisième chapitre, le paragraphe 4.3.

4.1.2 Un *care* élargi au monde associatif-patients

En effet, en l'absence de thérapies réellement efficaces, médecins et soignants ont été amenés à travailler avec des membres d'associations de patients qui leur ont appris que seul le malade gère sa maladie et qu'on ne décide pas pour lui. C'est ainsi que les associations de patients se sont mobilisées pour faire émerger les droits individuels et collectifs des usagers et leur représentation au sein des instances de santé à travers la « loi Kouchner » du 4 mars 2002¹⁴. Celle-ci a été pensée et construite pendant presque 20 ans grâce à tous ceux, particulièrement dans le milieu associatif, qui luttèrent contre le sida, essentiellement durant la période où la médecine n'avait aucun traitement à proposer aux malades (jusqu'en 1996). Elle a été rédigée après la consultation exceptionnelle de 200 000 français grâce à des Etats Généraux qui se sont déroulés dans toute la France de septembre 1998 à juin 1999 dans 80 villes¹⁵ : jamais on n'avait ainsi demandé leurs avis à autant de citoyens en vue de la rédaction d'une loi ! Les quinze thématiques de la synthèse du 30 juin 1999 ont permis de pérenniser et approfondir celle de l'association des représentants des usagers dans les instances existantes et d'améliorer la protection des droits des malades. C'est ainsi qu'a été élaborée la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dont le rédacteur est Didier Tabuteau, directeur de cabinet de Bernard Kouchner au Ministère de la Santé de 2001 à 2002¹⁶.

Avec Martin Winckler et Salomé Viviana, on peut se poser sérieusement la question :

Pourquoi les associations de patients ne seraient-elles pas, de droit, membres de toutes les instances chargées de la santé ? Elles le sont déjà au conseil d'administration des hôpitaux ; elles devraient l'être aussi au sein des Ordres professionnels (médecins, sages-femmes, pharmaciens), des

¹⁴ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite « loi Kouchner », 119 pages.

¹⁵ Lancement par le Conseil des Ministres le 13 mai 1998.

¹⁶ H. Cardin « Un ministre, une loi – La loi du 4 mars 2002 dite loi Kouchner », *Les Tribunes de la Santé*, Presses de Sciences-Po, n° 42, printemps 2014.

*comités d'éthique nationaux et régionaux et de toutes les commissions de travail professionnelles*¹⁷...

VLM, quant à elle, au fait de l'évolution scientifique et de la vie des malades, se montre activement confrontée à l'expérience technique des soignants et des chercheurs. Un membre actif de l'association VLM dans la région Rhône-Ain-Loire ose poser clairement le débat : « VLM a-t-elle réellement joué un rôle moteur, pionnier, accélérateur, 'incubateur', d'une recherche qui n'aurait pas eu lieu sans cela ?¹⁸ » Il étend même la question à d'autres initiatives : « VLM a-t-elle joué un rôle imité par d'autres associations de patients ? »

Nous faisons donc le constat qu'à la suite des pratiques courantes d'alliance thérapeutique et des nouvelles formes de *care* réciproque entre patient et soignant, émerge un développement nouveau et grandissant des nouvelles formes d'*empowerment* de la part du malade et aussi de la part de l'association qui l'accompagne. Cet *empowerment* est d'autant plus fort, prenant, impliquant, qu'il y a derrière le patient – et même avec lui – une association qui l'« empouvoire », qui le met en capacité d'agir. Nous posons donc l'hypothèse que c'est sans doute par ce biais de l'*empowerment* que l'association joue son nouveau rôle, qu'elle influence une part des décisions médicales... Il est donc intéressant d'imaginer cette hypothèse d'un focus probable et très actuel porté par l'association quant à l'implication des patients dans l'ordre de ces décisions. Selon les recommandations du Groupe Européen en Éthique sur les sciences et les nouvelles technologies (GEE),

Les nouvelles technologies de participation peuvent offrir un forum interactif permettant la communication et le partage des expériences vécues... Le GEE reconnaît que la dimension empirique comme l'expérience vécue sont des composantes essentielles qui favorisent la compréhension de la santé et de la maladie par les individus... Il est nécessaire de rester centré sur le contexte

¹⁷ M. Winckler et S. Viviana, *Les droits des patients*, Paris, Fleurus, coll. « Soigner », 2007.

¹⁸ E. Le Poulenec, entretien en date du 16 octobre 2017.

*social, économique, culturel et environnemental des patients au sens le plus large*¹⁹.

Cette pratique de l'*empowerment* est également favorisée par l'utilisation du web, des informations sur le web et des réseaux sociaux ; ces moyens ont permis aux patients « de se sentir moins seuls, de se renseigner sur la nature de leur maladie rare, sur les symptômes qui en découlent, sur leur histoire naturelle, sans compter tous les 'trucs et astuces' que les patients s'échangent entre eux au sein de leurs associations, qu'ils sont parfois les seuls à connaître²⁰. »

4.2 Des pistes de recherche qui modulent la nécessaire collaboration

Je viens d'exposer l'hypothèse selon laquelle VLM a joué un rôle absolument décisif dans la mise en place de la transplantation pulmonaire en France. Mais je peux également moduler cette affirmation à partir de plusieurs constats factuels qui peuvent l'infléchir ou la nuancer, quand l'association se met à « empouvoirer » ses membres.

On constate d'abord un possible manque de confiance réciproque, dont les origines sont connues : scientifiques et praticiens parfois loin du quotidien des patients, repérage différent des problématiques, manque de temps et d'écoute, difficultés de communication, de vulgarisation, peur de la « prise de pouvoir » et du risque d'intrusion totale par certains patients, confusion des rôles, absence de limites, risque d'une volonté de contrôle trop appuyé (c'est parfois le cas chez certaines grandes associations)... Certains patients notent la récurrence de l'expression : « Le temps du patient n'est pas le temps du chercheur... » !

Il faut aussi tenir compte de décalages évidents entre les connaissances respectives des spécialistes et celles des patients ; l'expérience de la maladie se confronte avec l'expertise des équipes médicales et scientifiques et pas toujours dans le sens que l'on peut en attendre : soit les patients sont un peu « noyés » dans la somme de connaissances

¹⁹ European Group on Ethics in science and new technologies to the European Commission (EGE), *Opinion n° 29: The ethical implications of new health technologies and citizen participation*, Luxembourg, Publications of the European Union, 2016.

techniques à absorber et ne peuvent que s'en remettre aux compétences des spécialistes ; c'était l'attitude de « délégation » qui a longtemps été adoptée par les patients individuels, mais aussi au début par les associations. En somme, « chacun restait à sa place ». Soit les patients, conscients de leurs prérogatives et de leurs possibles fonctions associatives, ont choisi de faire valoir leur expérience de la maladie sur le terrain et de la faire valider comme savoir et, pourquoi pas, comme expertise. A cette expérience, tout-à-fait légitime, s'ajoute un ensemble de connaissances acquises, souvent fournies par l'association, qui permettent aux patients de se situer en interlocuteurs fiables du point de vue académique.

Il est possible que ces positionnements, anciens ou nouveaux, aient pu engendrer un certain nombre de tensions entre les experts-soignants et les patients constitués en association. Habituellement, la décision médicale se situe du côté des équipes médicales soignantes et, en amont, des équipes de recherche. L'histoire de l'AFLM, puis de VLM a, quant à elle, su faire « bouger les lignes », en vue d'une prise en charge adaptée au plus près du patient et de son bien-être, mais pouvant parfois donner l'impression de court-circuiter les équipes de professionnels. Il a donc fallu agir dans une optique de juste distance nécessaire entre les parties prenantes.

L'association « AFLM » a été constituée originellement par des parents de patients (et non par les patients eux-mêmes) confrontés à la maladie de leurs enfants²¹, du fait de la très faible durée de vie des enfants touchés par la mucoviscidose. Assez rapidement, les discours ont été assez offensifs²², ce que l'on a retrouvé dans les deux appellations successives : « Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose » (1965), puis « Vaincre la Mucoviscidose » (2001). L'originalité de l'association a été d'adjoindre assez

²⁰ Y. Gillierot, *Les maladies rares. Du diagnostic à la prise en charge*, Bruxelles, Mardaga, 2019, p. 25.

²¹ Ce fut également le cas de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), créée en 1958 par Yolaine de Kepper, mère de 4 garçons atteints de la myopathie de Duchenne. On pourrait en dire autant de l'Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants Inadaptés (UNAPEI), dans laquelle le rôle parental est clairement cité.

²² Les slogans de l'AFLM, puis de VLM, illustrent bien cet aspect offensif de l'association :

« En parler, c'est déjà l'aider ! »

« Vous respirez sans y penser, moi, je ne pense qu'à ça ! »

« Soigner aujourd'hui, guérir demain... ».

rapidement en son sein les professionnels concernés par la maladie : chercheurs, pneumologues, cadres de santé, kinés, chirurgiens en transplantation, diététiciens, psychologues... La majeure partie des manifestations (colloques, réunions de travail, congrès, entretiens...) rassemble nombre de ceux-ci aux côtés des patients et non à part. Il semblerait qu'il soit établi une certaine synergie de fait entre les différentes parties prenantes, ce qui peut donner parfois l'impression d'une « grande famille » au service d'une même cause.

Mais une nouvelle donne se fait jour actuellement, tenant aux progrès des thérapies engagées contre la mucoviscidose et à l'allongement conséquent de la vie des patients. La « grande famille », qui vient d'être citée, s'est élargie de nouveaux membres jusqu'alors peu nombreux et donc peu audibles, il y a une trentaine d'années : ce sont tous les jeunes adultes patients « muco » devenus majeurs, capables de prendre en main leur vie présente de malades et leur destinée. Ceux-ci sont capables de verbaliser leur vécu, leur expérience et de porter haut et fort des revendications. Une nouvelle génération regroupée collectivement désire désormais se montrer comme un ensemble de patients responsables de leur santé, de leurs traitements, de leur qualité de vie, de leur avenir, autour de nouvelles conceptualisations du corps, de la maladie, des soins...

Cette évolution, à la fois nouvelle et favorable, peut connaître aussi des infléchissements inquiétants, dès lors que l'on invoque l'empouvoirement des patients, face ou au détriment des autres parties prenantes. L'assemblée générale aux Journées Francophones de Lille, le 2 avril 2016, a montré de manière éloquente la place croissante et fortement militante des patients adultes, que l'on entendait de manière moins affirmée il y a quelques années. Les participants à l'A.G. ont été amenés à s'interroger sur la nature et le bien-fondé de cette nouvelle dynamique participative et revendicatrice de la part du groupe des patients adultes, au point de déstabiliser un moment la structure juridique de l'association (élection d'un nouveau Bureau à la surprise générale, éviction de l'ancien président et de quelques autres membres...). D'après Pierre Parrad, alors président du conseil des patients :

Les jeunes patients adultes demandaient à l'association – et particulièrement au C.A. – d'être écoutés, alors que ce dernier, à l'époque, faisait la sourde oreille

quant aux sollicitations des patients. La présidence d'alors a été fortement critiquée par les patients, mais aussi par les délégués territoriaux, reprochant au C.A. un trop grand parisianisme et surtout une absence complète de prise en compte des revendications de terrain qui, au sein de VLM, étaient représentés par le conseil de la vie associative et par le conseil des patients²³.

La démocratie participative battait son plein, mais face à cette situation inédite, nous avons été contraints de poser la piste de recherche d'une possible « effraction » de l'association de patients dans l'organisation des soins dédiés à la mucoviscidose : sommairement, il convenait de choisir entre deux priorités dans l'ordre des fonds alloués : continuer de soutenir la recherche, ou bien œuvrer davantage en faveur de la qualité de vie des patients... Est-ce bien du ressort d'une association de patients de poser des alternatives aussi délicates et d'élaborer des choix qui, jusqu'à présent, relevaient de la responsabilité du corps médical et scientifique ? Certains parents membres de VLM et présents aux JFM de Lille, estiment que l'organisation des soins n'était pas ici en débat, ni même « l'effraction » dénoncée ci-dessus. Ils considèrent plutôt la situation tendue de cette assemblée comme

l'irruption des jeunes patients adultes dans la gouvernance de l'association – et plus généralement un débat stratégique entre court-terme et long-terme – entre recherche et soins/qualité de vie. VLM ne semble plus en mesure de filtrer les demandes des patients, quelquefois abruptes, vis-à-vis des soignants : exemple supplémentaire de l'essor de la démocratie directe et participative, au détriment de la démocratie représentative où l'association parlait au nom de ses membres²⁴.

Cette question prolonge un point sensible de la vie associative, relaté dans la rencontre entre Michel Favier et Pierre Parrad, tous deux membres très impliqués dans le Puy-de-Dôme et dans les instances nationales associatives : « A une certaine période, des parents ont gommé le rôle fondateur des médecins dans notre histoire associative²⁵. » « Ce

²³ P. Parrad, courriel en date du 27 juillet 2020.

²⁴ E. Le Poulenec, courriel en date du 3 août 2020.

²⁵ Propos de Michel Favier rapportés à Pierre Parrad dans l'été 2017.

dernier point a pourtant été évoqué lors du cinquantenaire (en 2015), peut-être pas assez²⁶. »

Il semble donc qu'on ait assisté à un glissement :

Médecins ➔ Parents de patients ➔ Patients adultes

Désormais, le glissement depuis les parents de patients vers les patients eux-mêmes reste à négocier ; il pourrait se révéler source de tensions entre les différents corps, désormais tous trois bien présents et actifs dans la vie associative. Selon les sociologues Vololona Rabearisoa et Michel Callon, ce tournant est considéré comme vital pour le développement d'une association²⁷. Une redistribution des cartes pourrait donc s'avérer nécessaire. Cela s'est produit somme toute assez récemment, avec l'élection à la tête de l'association, du nouveau président Pierre Foucaud, lors des Entretiens de la Mucoviscidose à Rennes en avril 2019²⁸ ! Si la « génération » des parents de patients devenus présidents de VLM (Lafond, Tédjedor, Guérin) a été mise en sommeil, ce n'est pas davantage un patient qui a été choisi par le Bureau, mais un médecin pneumo-pédiatre. On assiste donc à un « retournement » du schéma présenté ci-dessus :

Médecins ➔ Parents de patients ➔ Médecin

Plus proche de ma problématique de thèse, la question se pose dans un domaine qui pourrait sembler plus consensuel, celui de la transplantation pulmonaire : je l'ai remarqué lors de la journée de travail « Transplantation et mucoviscidose » organisée le 23 novembre 2016 au siège de l'association à Paris : les représentants des patients adultes ont par exemple vivement interpellé les professionnels quant à la pertinence de certains traitements, entre autres le tacrolimus, macrolide immunosuppresseur utilisé comme antirejet, constatant que quelques CRCM et/ou centres de greffe, ont remis en question la nécessité absolue de

²⁶ P. Parrad, courrier en date du 8 décembre 2019, p. 2.

²⁷ V. Rabearisoa, M. Callon, *Le pouvoir des malades : l'Association Française contre les Myopathies et la recherche*, Paris, Presses de l'Ecole des Mines, 1999.

²⁸ Ce qui n'a pas manqué d'offusquer une part non négligeable des patients présents aux Entretiens, qui ont hué du fond de la salle l'élection de Pierre Foucaud et le discours qui a suivi...

la corticothérapie post-greffe ! D'autre part, la problématique du diabète post-greffe a été posée par une patiente, qui demandait pourquoi le traitement Januvia n'était pas plus répandu dans les traitements du diabète lié à la mucoviscidose. Enfin, une vive opposition de l'assemblée s'est manifestée quand il s'est agi de systématiser les tests au synacthène, afin de savoir si et quand la corticothérapie post-greffe peut être arrêtée. D'où de nouvelles tensions entre les participants, parmi lesquels les patients se trouvaient néanmoins en nombre minoritaire. C'est pourquoi nous questionnons la piste d'un « franchissement de ligne » de la part d'une partie de ses membres (regroupés en « collectif patients » au sein de l'association), quant au poids qu'elle peut représenter dans un certain nombre de décisions médicales.

Nous avons donc conscience que, conjointement à notre hypothèse de recherche privilégiée, de nombreuses pistes se dégagent, en quelque sorte à titre de « sous-hypothèses » et qu'il peut être difficile de s'y retrouver. C'est pourquoi, j'ai choisi de rassembler les idées principales de ce paragraphe sous la forme de deux tableaux, insérés dans les deux pages suivantes.

Le premier tableau pose l'hypothèse privilégiée d'une collaboration souhaitable, sous quatre formes possibles, indépendantes, mais finalement souvent liées :

- Partenariat
- Démarche ascendante, sinon circulante
- Empowerment
- Communauté muco

Tableau n° 1 : L'hypothèse d'une collaboration souhaitable entre association de patients et soignants/chercheurs

			HYPOTHESE D'UNE COLLABORATION	
			<u>SOUHAITABLE</u>	
TYPES de COLLABORATION	visée pédagogique et thérapeutique	repose sur le principe de	mise en pratique	conséquences
PARTENARIAT				
	> collaboration patient/soignant	alliance thérapeutique	colloque singulier interactif	confiance réciproque
	> participation des patients	progrès dans les processus de soins	inclusions dans des projets de soins	relation dynamique
	> témoignage des patients	promotion thérapeutique	(exemple de la greffe)	prise en considération de la vie du patient
DEMARCHE ASCENDANTE	de l'expérience vers l'expertise	care (inter-individuel)	du patient vers le soignant	prise en considération de la vie du patient
DEMARCHE CIRCULANTE	expérience et expertise en pot commun	care participatif	du patient vers le soignant et vice-versa	vers une forme de communauté multi-acteurs
			dans un cadre associatif	promotion du modèle associatif
EMPOWERMENT	provenant du patient (individu)	médecine participative	du patient vers le soignant	gagner la maîtrise de sa vie
			du patient vers le soignant et vice-versa	contrôle sûr les décisions et actions touchant à la santé
			témoignage du patient	estime de soi et sens critique renforcés
				prise de décision et capacités d'actions favorisées
	(responsabilité, solidarité et liberté)	care (inter-individuel)	(opposition performance/vulnérabilité)	permet de grandir, de libérer, d'autonomiser
	provenant de l'association	médecine citoyenne	démocratie sanitaire	rencontre des "mondes" usagers et experts en santé
		promotion du modèle associatif	une association qui "empouvoire"	focus actuel et grandissant sur l'association qui met en capacité d'agir
	(responsabilité, solidarité et liberté)	care participatif	(opposition performance/vulnérabilité)	permet de grandir, de libérer, d'autonomiser
COMMUNAUTE MUCO	expérience et expertise en pot commun	démarche circulante	du patient vers le soignant et vice-versa	avènement de la génération jeunes patients adultes
				↓
				MISE en PLACE de la TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Tableau n° 2 : Les pistes de recherche qui modulent cette collaboration entre association de patients et soignants/chercheurs

		HYPOTHESE d'une COLLABORATION		
	<u>DIFFICILE</u>		ou	<u>NON SOUHAITABLE</u>
RISQUES	MANIFESTATIONS	QUI EST EN CAUSE ?		
Dépassement du rôle dédié à l'association de patients				↓
	méfiance réciproque	les deux		0
	intrusion associative	association		0
	confusion des rôles	association		0
	difficultés de communication, de vulgarisation	praticiens		0
	difficultés d'écoute, de prise en compte du temps	praticiens		0
	problématiques différentes	les deux		0
	peur de la prise de pouvoir	praticiens		0
	volonté de contrôle trop appuyée	association		0
	décalage des connaissances	les deux		0
Tensions, court-circuitages		les deux		0
	querelle d'ego, de personnalités	les deux		0
	conceptions différentes du soin en médecine	les deux		0
	non-respect de la place et du rôle dédié à chacun	les deux		0
Effraction de l'association dans l'organisation des soins		association		0
	Militance émergente des jeunes patients adultes	association		0
			TRANSPLANTATION EN DANGER	PAS de TRANSPLANTATION

Chaque forme de collaboration a des visées pédagogiques et thérapeutiques différentes, mais qui peuvent s'entrecroiser. De même, ces visées reposent sur des principes différents qui se rattachent aux travaux de sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé. Leur mise en pratique et les conséquences sur le terrain dépendent du type de collaboration, mais elles peuvent se retrouver dans différents modèles. La conjonction, plutôt que l'addition, de ces principes et applications serait en mesure de favoriser la mise en place de la transplantation pulmonaire.

Le tableau relatif à une modulation de cette collaboration, parfois difficile ou non souhaitable, présente une liste – non exhaustive – des risques toujours possibles de certaines formes d'*empowerment*. Ces risques peuvent provenir de l'une ou l'autre partie, ou des deux simultanément. Leurs manifestations s'avèrent très diverses et peuvent aussi s'ajouter. Ils peuvent rendre difficile le projet d'une transplantation pulmonaire dans de bonnes conditions.

5. Méthodologie

5.1 Introduction

La question associative se révèle particulièrement vaste, comprenant un large spectre de personnalités, des intentions louables, des projets portés à bout de bras, de nombreuses susceptibilités individuelles, des réussites collectives et des échecs inévitables et des énergies parfois contraires... Elle demande à être étudiée de près grâce à certaines publications spécialisées dans le modèle associatif et aux témoignages de personnes engagées. J'y ajouterai aussi mon engagement personnel au sein de VLM, pour vivre l'association « de l'intérieur »²⁹.

La question de la transplantation pulmonaire semble a priori un enjeu exclusivement technique, mais son application pratique déborde largement les aspects strictement

²⁹ Voir le paragraphe 5.4 de cette introduction.

opératoires et planificateurs. De fait, la greffe de poumons connaît des implications personnelles, d'ordre psychologique, sociologique, professionnel, dans le quotidien de la qualité de vie des patients et des familles. Il convient donc de repérer les témoignages des acteurs de la transplantation, plaidant en faveur de cette intervention pour laquelle on peut compter désormais sur un recul d'une trentaine d'années.

5.2 La documentation associative

La première approche documentaire fut de repérer tous les articles de la revue trimestrielle de l'association, « Vaincre », dans laquelle il est question soit de la dynamique associative, soit de la transplantation pulmonaire, soit des différents engagements associatifs au profit de la recherche biomédicale en ce qui concernait la mucoviscidose. La revue a proposé en 2008 un dossier consacré à la transplantation. Cet important travail de compilation, réalisé sur plusieurs mois, s'est étendu à d'autres documentations émanant de l'association, comme :

- « La Lettre aux Adultes » (depuis 2006) ; en 2015, cette revue a consacré un dossier spécial à « La greffe dans tous ses états ».³⁰
- Les Rapports annuels de l'association (depuis 2011) qui fournissent des données chiffrées actualisées, entre autres sur la transplantation pulmonaire.
- Le Registre National de la Mucoviscidose, géré par le siège de l'association et comprenant lui aussi un grand nombre de données chiffrées jusqu'en 2017.
- Plusieurs brochures consacrées à la greffe sous forme de guides³¹ ou de dépliants.

Le dépouillement de cette documentation associative, de même que celui de la bibliographie dans les lieux scientifiques, ont été l'objet de mon travail de recherche des deux premières années.

³⁰ VLM, « La greffe dans tous ses états », *La Lettre aux Adultes*, n° 68, été 2015, p. 7-27.

³¹ VLM (Mission Communication), *Guide pratique de la greffe*, janvier 2014.

Fédération Française des Associations des Greffés du Cœur et des Poumons, *La greffe vécue par les proches*, 2013, 20 pages.

5.3 La bibliographie dans les lieux scientifiques

D'un point de vue bibliographique, en-dehors de la documentation disponible au siège à Paris, il a été possible d'emprunter un certain nombre d'ouvrages de qualité universitaire à la Bibliothèque de la Faculté de Médecine – site Rockefeller Lyon 1, ainsi qu'à la Bibliothèque de la Faculté des Sciences – site de La Doua Villeurbanne Lyon 1. D'un point de vue purement éthique, on peut consulter la documentation disponible à l'Espace Éthique Région Auvergne-Rhône-Alpes (EERARA), structure qui fédère les formations et initiatives relatives aux questions de bioéthique dans la région. Les recherches relatives au monde associatif du monde de la santé nous ont, quant à elles, conduites au Collectif Inter-associatif Sur la Santé – Rhône-Alpes (CISS-RA). Concernant les données statistiques, j'ai abondamment consulté les Rapports Annuels de l'Agence de la Biomédecine (ABM) quant à l'activité de transplantation pulmonaire en France³², et ceux de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) quant à cette même activité à travers le monde³³.

5.4 L'implication personnelle dans l'association

5.4.1 Réserve déontologique :

Parallèlement à ce travail « sur papier », j'ai mis en place une démarche volontairement participative vis-à-vis de l'association : étant adhérent de longue date à VLM, j'ai choisi de m'impliquer davantage, tant dans la vie du groupe local que dans les rencontres sur le plan national. Il a pu être objecté, ici et là, que cet engagement pouvait introduire un biais dans la démarche de recherche et que le risque de ne plus être suffisamment libre et objectif était réel, car je serais alors à la fois « juge et partie ». Je suis bien conscient de cette difficulté, qui m'interdit d'ailleurs de prendre la moindre responsabilité officielle au sein de l'association.

³² Agence de la Biomédecine, *Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France (chapitre Organes, greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire)*, La Plaine-St-Denis, 2019, 57 pages.

³³ ISHLT, « Lung transplantation – Adult recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1066.

5.4.2 La nécessité d'un engagement actif :

Une fois cette réserve déontologique constatée et reconnue, j'ai cependant pensé qu'un engagement plus marqué dans l'association permettrait une plus grande proximité quant au vécu quotidien des patients potentiellement concernés par la greffe pulmonaire dans le cadre de la mucoviscidose. J'ai eu la chance d'être intégré dans VLM au titre de chercheur-doctorant, sans être ni patient, ni proche de patient, ni même soignant. Les délégués territoriaux successifs en Rhône-Ain-Loire, Pierre Manificat, Philippe Colin et Pascale Lefèvre m'ont associé à leur réflexion constructive et je loue au passage leur disponibilité et leur intérêt pour ma recherche ; leur contribution, ainsi que celles de plusieurs patients, m'a été d'un grand secours. Je pense que mon engagement humaniste et altruiste puise largement au sein des valeurs du monde associatif. Je n'en demeure pas moins vigilant quant à certaines dérives possibles, surtout quant aux enjeux de pouvoir et de représentativité. J'ai découvert, au cours de ma recherche, que le monde associatif pouvait être chronophage, ce qui n'est guère étonnant au vu des enjeux et de l'urgence de certaines situations, mais également acrimonieux, voire procédurier, dans certains cas.

Le côté convivial des réunions associatives facilite la rencontre, et les échanges plus ou moins formels quant aux informations scientifiques reçues ou délivrées se confrontent au vécu des patients, pour la plupart enfants des membres de la DT. Cependant, j'ai estimé important de m'investir également dans des activités moins « cérébrales », comme la préparation d'événements festifs au bénéfice de VLM : c'est le cas de la participation annuelle depuis 2013 à l'organisation de la « Virade de l'Espoir », l'événement-phare automnal qui permet de subvenir à presque la moitié des recettes de l'association sur le plan national. Ici, il ne s'agit plus de fournir un travail réflexif sur la mucoviscidose, mais d'œuvrer sur le terrain, en mettant sous enveloppes des invitations avant l'événement, en installant des stands d'inscription et d'animation, etc. Cet engagement sur le terrain pourrait sembler fort éloigné d'un travail de thèse, mais je crois au contraire qu'il permet de révéler les vraies capacités, les attentes, les inquiétudes, les centres d'intérêt de chacun, dans un esprit libéré des contraintes du soin et du quotidien dévolues aux patients... Je suis devenu l'un des leurs par mon implication active en tant qu'adhérent local. Je ne me situe plus comme simple observateur, extérieur, « curieux », mais comme participant d'une aventure

commune. C'est ainsi qu'une belle confiance est née et qu'elle peut perdurer depuis plusieurs années. Dans le même état d'esprit, on peut noter ma participation active au *British Car Show* de Nantua de juin 2016 à juin 2019, dont les recettes de la journée reviennent à l'association.

Cet engagement sur le terrain s'appuie sur le concept de médecine narrative, issu des travaux relatifs au « *patient centered care* » apparu aux Etats-Unis dans les années 1990. En y rajoutant le poids de l'émotion, cette médecine narrative puise son origine dans l'éthique narrative, supportée par le récit du patient, sa manière dont il vit la maladie, son expérience affective, son retentissement personnel, familial, professionnel... Selon Rita Charon³⁴, le patient n'est plus « un cas », mais une histoire. Il développe une compétence narrative qui aide à reconnaître, absorber, interpréter les histoires de maladie. La médecine narrative vise aussi à favoriser l'écoute du discours spontané, elle favorise l'empathie et permet la reconnaissance en lieu et place de l'anonymat. Elle est également une bonne médiation et une sensibilisation de tous les acteurs du soin. Il est apparu essentiel dans cette recherche d'accorder une attention à la situation irremplaçable des patients rencontrés, devenus enjeux d'histoires singulières ; selon certains d'entre eux, ce souci de la « personnalisation » des histoires a pu rejoindre celui d'un *care* joué par leurs récits et ceux de leurs parents. On doit cependant veiller à ce que cette attention ne gomme pas totalement la recherche de la loi et d'une certaine globalité, sachant que le patient est justement « un cas » déterminé par la loi. C'est ce que cherche à souligner l'EBM (*Evidence Based Medicine*)³⁵, dans un souci plus affirmé de gestion sanitaire.

Ce parti-pris de l'engagement sur le terrain, et du partage de l'expérience vécue, semble avoir aidé certains à passer du patient subissant au patient agissant. Il a aussi pu concourir à la dynamique groupale pour une meilleure acceptation des soins, à défaut d'une possible guérison.

³⁴ R. Charon « Literature and medicine, origins and destinies », *Academic Medicine*, n° 75, janvier 2000, p. 23.

³⁵ Voir en annexe 12 : « L'EBM, ou *Evidence Based Medicine* ».

5.5 Les missions scientifiques

Sur un plan plus scientifique, la délégation territoriale de l'association m'a proposé de participer à une journée d'information sur les greffes d'organes, organisée par l'Agence de la Biomédecine Sud-Est. Cette réunion a permis de collecter bon nombre d'informations sur l'activité de greffe en France (dont la greffe pulmonaire entre autres) et de prendre contact avec les acteurs associatifs concernés par les transplantations, ainsi qu'avec les professionnels référents de l'ABM (médecins, infirmières, psychologues...) dans la région Auvergne-Rhône-Alpes. Les associations ont apprécié d'être conviées à cette première initiative de l'ABM organisée le 23 septembre 2016 à Lyon, preuve de l'intérêt nouveau des professionnels pour l'implication des associations de patients !

L'association a également été sollicitée par la Société Lyonnaise de Pharmacie, pour assister à une réunion thématique sur la mucoviscidose le 19 novembre 2015, à la Faculté de Médecine. Nous avons même été largement acteurs de cette soirée, puisque nous avons coproduit un film de six minutes avec les étudiants en pharmacie, mettant en scène cinq patients et un parent, à titre de témoignage sur la maladie, ses traitements et son quotidien. Ce fut une initiative intéressante, lors de laquelle ont été davantage exprimées les attentes des patients vis-à-vis du monde médical.

5.6 Les journées de travail et les congrès nationaux

La connaissance approfondie de la mucoviscidose fait l'objet de journées de travail au siège parisien et certaines sont spécialement dédiées à la transplantation pulmonaire, comme ce fut le cas le 23 novembre 2016, pour une réunion intitulée « Transplantation et mucoviscidose »³⁶. Le contenu des conférences était riche d'enseignements variés et de rencontres informelles lors des pauses. C'est ainsi que rendez-vous a été pris avec Monsieur Jean Lafond, ancien président de VLM, pour évoquer avec lui les difficultés et les espoirs suscités par la mise en place de la greffe des poumons dans les années 1987-1988 et les difficultés connues vers 2003.

³⁶ On y comptait des chercheurs – fondamentalistes et cliniciens –, des médecins pneumologues et internistes, une pharmacologue, une psychologue, une anthropologue et six patients adultes.

Enfin, il convient de mentionner largement la participation régulière aux Journées Francophones de la Mucoviscidose (JFM), organisées tous les ans, alternativement avec les Entretiens de la Mucoviscidose : Saint-Malo en 2013, Montpellier en 2014, Lille en 2016, Nantes en 2017, Lyon en 2018, Rennes en 2019 et Strasbourg en 2020³⁷. Il s'agit du grand rendez-vous annuel de la communauté muco, rassemblant aussi bien des patients et leurs familles que des chercheurs et des soignants. Dans une ambiance souvent détendue, mais tout autant studieuse, les participants échangent autour de leur expérience de la maladie vécue, comme personnes d'expérience, et/ou comme personnes expertes. Ce temps-fort permet de mieux comprendre les enjeux portés par l'association, les courants internes et parfois opposés, les relations profondes entre les salariés et les bénévoles, entre les professionnels et les patients, entre l'association constituée et les familles sur le terrain (et avec les jeunes patients devenus adultes) etc.

5.7 Les témoignages d'acteurs

Un dernier aspect méthodologique mérite d'être mentionné : le témoignage direct des acteurs concernés par la transplantation pulmonaire m'a paru indiqué, dans la mesure où il permet de recueillir le vécu des personnes engagées dans ce processus, ainsi que leurs avis quant à la mise en place de la collaboration inédite visée par ce travail : il peut s'agir de patients (déjà opérés, ou en projet de l'être), ou bien de professionnels de l'intervention, ou de membres de VLM ayant eu l'occasion d'être confrontés à cette thérapeutique. Pour des raisons méthodologiques de fond et d'organisation du travail, il ne pas paru opportun de faire appel à une enquête de type sociologique ou statistique, ne maîtrisant pas personnellement ces techniques d'investigation et de dépouillement des résultats. Néanmoins, la contribution des personnes interrogées m'a apporté un éclairage vivant et concret quant aux interrogations éthiques portées par cette pratique chirurgicale, par sa préparation, par ses conséquences, ses résultats, ses espoirs, ses déceptions... Ces témoins sont sans doute les mieux situés pour porter une évaluation quant au rôle de l'association dans cette aventure peu banale de la transplantation pulmonaire et quant au positionnement éthique porté par l'association et ses membres actifs.

³⁷ Journées Francophones de la Mucoviscidose 2020, annulées pour cause de pandémie Sars-Cov2.

5.7.1 Les patients

Du fait de mon implication au sein même de l'association, la rencontre avec les patients (adultes) et avec leurs familles (parents, grands-parents, fratrie, famille élargie...) est facilitée et elle permet d'établir des contacts enrichissants de première main. Je mentionne l'apport inestimable de Pierre Parrad, président du Conseil des Patients de VLM de 2014 à 2018, qui m'a fourni de nombreux renseignements quant à son vécu de patient et de responsable associatif, sans omettre d'autres patients contactés, comme Ulrich, Odile, Anne, Germain, etc. Je mentionne enfin la lecture de livres sous forme de témoignages de patients (Johann Heuchel, Jessica Maetz, Geoffrey Verstavel, Jonathan Drutel, Julie Briant³⁸...)

5.7.2 Le siège de l'association

Pour les mêmes raisons, les relations avec les salariés du siège parisien furent fréquentes et ma participation aux rencontres nationales m'a fait connaître auprès de ces derniers, dont les quatre derniers présidents, ainsi que des « décideurs » associatifs, que sont les membres du conseil d'administration. J'ai pu également y rencontrer les membres de conseils statutaires ou de groupes de réflexion, tels les conseils scientifique et médical, le service documentaire, la mission « patients adultes », la mission de la vie associative (essentiellement des personnes salariées). Ayant connu deux anciens présidents de l'association et travaillant en confiance avec l'actuel président Pierre Foucaud, j'ai pu recueillir auprès d'eux de précieuses informations quant à la mise en place et à la prise en charge de la transplantation pulmonaire.

5.7.3 Le corps médical et scientifique

La sollicitation du corps médical et de celui de la recherche scientifique fut également requise, afin de comprendre leur appréhension du monde associatif et comment ils s'efforcent d'articuler leurs pratiques avec les attentes des patients regroupés en association. C'est pourquoi la mise en contact avec des médecins pneumologues³⁹ et

³⁸ Voir les pages de bibliographie.

³⁹ Philippe Reix et Jean-François Mornex à Lyon, Christophe Pison à Grenoble, Antoine Magnan à Nantes, Marc Stern à Suresnes etc.

internistes⁴⁰ ainsi qu'avec des chirurgiens transplantateurs, s'est révélée largement souhaitable. Ces rencontres avec des cliniciens m'ont permis de comprendre les raisons qui objectivent la pratique de la greffe dans certains cas, ainsi que les éventuelles réticences dans d'autres situations. A ce titre, il a été particulièrement profitable d'entrer en contact avec certains pionniers de la greffe d'organes⁴¹, puisque la pratique n'est datée que de trente années dans le cadre de la mucoviscidose.

5.7.4 Les équipes doctorales et les laboratoires

Ce tour d'horizon méthodologique ne serait pas complet si l'on ne mentionnait pas les nombreux échanges avec les membres des équipes doctorales et des laboratoires de recherche auxquels j'ai pu appartenir, entre autres l'équipe de doctorants de l'ED 270 de Strasbourg, autour de la Pr. Marie-Jo Thiel, ainsi que l'équipe de l'Axe 3 « Dimensions du Soin » rattachée au laboratoire S2HEP à l'Université Lyon 1. Ces échanges ont donné lieu à une présentation du présent travail de recherche auprès des membres de l'Axe 3 et de l'équipe de doctorants en éthique à Strasbourg.

6. Déroulé de la recherche menée

Ce chapitre introductif se devait de présenter la mucoviscidose à grands traits et de développer la problématique de thèse telle que je l'ai perçue tout au long de cette étude. Une hypothèse de travail s'est dégagée, s'articulant autour de la notion de posture quant aux relations à nouer avec les spécialistes de la transplantation pulmonaire : quel rôle une association de patients telle que VLM peut-elle jouer quant à la recherche sur un sujet qui n'est pas seulement technique ? Ses avis peuvent-ils peser quant à la mise en place de procédures cliniques ? S'ajoutent à cette hypothèse plusieurs constats majeurs qui peuvent nuancer ou infléchir l'hypothèse selon laquelle une collaboration entre l'association et les professionnels s'avère indispensable.

⁴⁰ Isabelle Durieu à Lyon... De fait, les internistes ont, par définition, une vue d'ensemble du patient et beaucoup d'entre eux suivent des maladies plurifactorielles, pluri-systémiques, ou pluri-organiques, comme peut l'être la mucoviscidose, ainsi que nombre de maladies rares ou de pathologies chroniques.

⁴¹ Le Pr. Jean-Louis Touraine à Lyon, le Dr. Feigelson à Paris.

Le premier chapitre présente la prise en charge de cette maladie poly-symptomatique et les traitements actuellement à disposition. Sont mentionnées les différentes options de soins, qu'il s'agisse de la thérapie de la protéine, de la thérapie génique ou de techniques novatrices ou alternatives (CRISPR-Cas9, organoïdes etc.). Cette recherche scientifique doit s'accompagner de résultats médicaux, sachant que, dans un certain nombre de cas, la déception est de mise : les gains en termes de VEMS ou de prise de poids sont trop faibles, quelques intolérances médicamenteuses sont notables etc.

Le deuxième chapitre de cette thèse s'attache d'abord à décliner les motifs et intérêts de la transplantation pulmonaire, en l'étayant de quelques considérations juridiques destinées à encadrer la pratique : les réticences ne manquaient pas au départ, surtout au vu des échecs des premières greffes pulmonaires. On relève une pénurie préoccupante de greffons disponibles jusqu'en 2003, dans un contexte de haute technicité et de dispositions médico-légales autour des concepts de mort encéphalique, des différents critères de prélèvement de Maastricht et de la loi Touraine autour du consentement présumé... Un autre souci, du côté du patient à greffer, relève de son inscription sur la liste d'attente, ce qui amène à s'interroger sur le fonctionnement des organes de régulation de la greffe : Agence de la Biomédecine et centres de transplantation.

Les techniques de transplantation sont présentées, avec une insistance sur les progrès réalisés dans les vingt dernières années : reconditionnement pulmonaire *ex vivo*, élargissement des critères d'âge des donneurs, procédure de Super-Urgence... Autant d'avancées qui facilitent le temps après la greffe et la réanimation. Les données qualitatives signent un constat plutôt positif, même s'il est de mise de penser que la greffe doit rester la solution de dernier recours ! De fait, une nouvelle maladie apparaît systématiquement en cas de transplantation, quelle que soit l'organe considéré : c'est le rejet du greffon – qu'il soit aigu ou sous forme de défaillance chronique (CLAD) – et qui entraîne un phénomène d'immunosuppression.

L'objet de la présente thèse consiste à comprendre le rôle d'une association de patients dans la prise en charge de la mucoviscidose à travers la mise en place de la greffe pulmonaire. Le troisième chapitre présente le monde des associations actives dans le

domaine de l'offre de soins. Y sont exposées les différentes fonctions des associations de patients, leurs principales revendications, ainsi que les formes d'agrément et de mobilisation. Parmi ces dernières, le partenariat occupe une place privilégiée : plusieurs pratiques qui prennent de l'ampleur en santé publique sont décrites, car elles paraissent mettre en valeur la collaboration pleine et entière entre professionnels et patients ; il s'agit de l'éducation thérapeutique du patient, de la décision médicale partagée, des nouvelles postures et fonctions du patient d'aujourd'hui : patient-partenaire, patient-ressource, patient-expert, patient-formateur...

Le quatrième chapitre est consacrée spécifiquement à l'association « Vaincre la Mucoviscidose ». La place des patients est mise en avant, avec les différents groupes, conseils, missions et actions qui leur sont dévolus. Ils y prennent la parole sur nombre de sujets qui les concernent au plus près : démocratie sanitaire, éducation thérapeutique, expertise du patient, etc. Cependant, les patients doivent aussi tenir compte des instances scientifiques internes à l'association, à travers plusieurs conseils et comités ; parmi eux, celui relatif à l'éthique a particulièrement retenu mon attention en raison de la discipline tutélaire de la présente thèse. Je me suis aussi servi des données du Registre Français de la Mucoviscidose. Depuis quelques années, une attention particulière est accordée aux sciences humaines et sociales, à travers le soutien à des travaux de recherche et une journée dédiée en 2019. Cette présentation associative se clôt avec l'implication de VLM dans les domaines afférant à la recherche médicale : relations avec les entreprises biotechnologiques, constitution d'un milieu spécialisé de recherche et d'un conseil scientifique dédié, etc.

Le cinquième chapitre fait le pari d'une synthèse entre les points déjà abordés, tentant d'allier les thématiques : mucoviscidose, transplantation et dynamique associative. Il s'agit de montrer comment VLM s'engage en faveur de la greffe pulmonaire à partir du constat d'une situation dramatique relevée en 2003. Les acteurs de la greffe pulmonaire développent des actions d'envergure, encouragées par VLM : programme quinquennal, projet COLT, promotion du don d'organes, encouragement de recherches alternatives... S'ouvre enfin une nouvelle voie défiant la pratique transplantatoire, puisque la recherche

moléculaire semble depuis quelques mois prendre le pas avec une nouvelle thérapeutique très prometteuse. Se pose alors la question : greffe ou thérapie de la protéine ?

Il est apparu important de donner la parole aux patients, ils sont les mieux placés pour évaluer les protocoles médicaux appliqués à la transplantation au regard de l'essor de la médecine personnalisée. On remarque un accroissement des connaissances des patients greffés, ce qui encourage les pratiques déjà présentées quant à la décision médicale partagée et à l'éducation thérapeutique du patient greffé. La voix des patients réunis en association se doit d'acquérir et maintenir une légitimité pour défendre la greffe pulmonaire dans bon nombre de cas. VLM encourage aussi l'accueil de patients greffés éloignés (et de leurs familles) en milieu hospitalier, comme la maison Ferdinand Foch à Suresnes.

Enfin, la conclusion osera poser deux questions qui paraissent à ce jour fondamentales : la première quant à la pertinence actuelle de la transplantation au regard des récentes découvertes moléculaires ; la seconde quant à une possible évolution du fonctionnement associatif en vue d'évaluer des politiques de recherche... Les débats me semblent encore ouverts et féconds !

PREMIER CHAPITRE : La prise en charge de la maladie et de la personne malade

1. Précisions sur la maladie

La mucoviscidose est liée à une altération de la protéine CFTR¹ dont la fonction la mieux documentée est la régulation des flux hydro-électrolytiques transmembranaires et donc la qualité des sécrétions exocrines. Cette protéine est présente dans la membrane des cellules de différentes muqueuses : respiratoire, digestive, sudorale... Elle fonctionne comme un canal qui permet l'échange d'ions chlorure entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Lorsque son gène est muté, le canal dysfonctionne. Par le biais de différentes cascades biologiques, il en résulte notamment une diminution de l'eau excrétée au niveau des muqueuses. Ce phénomène entraîne l'apparition des symptômes habituels de la mucoviscidose : sécrétions plus épaisses et visqueuses, accumulation de mucus dans les bronches et les poumons, colonisation de l'organe par des bactéries (normalement évacuées par un mucus plus liquide), infections à répétition... Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, la protéine, dont la fabrication est contrariée par l'existence de mutations, est anormale, inefficace, ou absente et les sécrétions ne contiennent pas assez d'eau.

Il s'agit d'une maladie mono-génique dite « autosomique récessive », transmise par deux parents porteurs sains : chacun d'eux transmet un allèle muté du gène codant pour la protéine CFTR, présent au niveau du chromosome 7 (7q31-q32). Depuis les années 1990, environ 2 000 mutations génétiques ont été identifiées, ce qui prouve une extrême instabilité du gène CFTR. Parmi ces nombreuses altérations différentes, la mutation F508del est la plus fréquente : elle est présente chez 70 % des malades, la moitié sous forme hétérozygote (une seule copie), l'autre moitié sous forme homozygote; le nouveau-né atteint hérite de deux copies du gène muté, respectivement issues de son père et de sa mère. Les deux parents doivent donc être porteurs du gène muté pour transmettre la maladie à un

¹ CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*.

enfant. Mais ils sont dans la plupart des cas porteurs sains, car ils n'ont qu'une seule copie du gène muté. On estime qu'un européen sur 30 est porteur du gène responsable de la mucoviscidose ; c'est le cas de deux millions de français. Ainsi, chaque fois que deux parents « porteurs sains » d'une mutation du gène ont un enfant, il y a un risque élevé (un sur quatre) que celui-ci soit atteint de mucoviscidose. La transmission de la maladie d'une génération à une autre est dite récessive.

Les autres mutations répertoriées engendrent des dysfonctionnements dont la sévérité est variable. La mucoviscidose est donc une maladie dont l'expression est plus ou moins sévère selon la nature des mutations portées par le patient.

La prévalence de la mucoviscidose dans l'ensemble de l'Europe n'est pas exactement connue, mais se trouverait entre 1/8 000 et 1/10 000 individus (soit un total d'environ 35 000 cas). L'Irlande est le pays où la prévalence de la mucoviscidose est la plus forte parmi les pays européens. En France, un bébé muco naît environ tous les trois jours, avec une forte disparité régionale due aux socles génétiques locaux : la maladie concerne ainsi 1 enfant sur 3 000 en Bretagne, contre 1 sur 7 à 8 000 en Languedoc-Roussillon. D'autres régions sont aussi particulièrement touchées : les Pays de la Loire et l'île de la Réunion. Ces chiffres font de la mucoviscidose une maladie rare (ratio européen de 1/2 000). Si le nombre de malades a fortement augmenté entre 1992 (à savoir moins de 2 000 patients) et 2017 (7 114 patients), c'est en raison de l'augmentation de l'espérance de vie : elle était de 29 ans en 1992 et de 52 ans environ en 2017.

2. Les symptômes de la mucoviscidose²

La forme la plus commune de la mucoviscidose associe séméiologie respiratoire, troubles digestifs et difficultés de croissance staturopondérale. C'est seulement au début des années 1980 que les chercheurs ont pu expliquer pourquoi la mucoviscidose touche différents organes. Les troubles des transports des ions (chlore et sodium) à travers les

² Les renseignements relatifs à ce point 1 sont tirés d'un dossier de l'Inserm réalisé en collaboration avec Claude FEREC, directeur de l'unité mixte de recherche 1078 Inserm/Université de Bretagne occidentale/EFS, chef de service du laboratoire de génétique du CHU Brest et directeur adjoint et scientifique de l'EFS Bretagne : « 20 ans de recherche au CHRU de Brest », *En Vies – Le magazine du CHRU de Brest*, n° 9, mai 2017.

membranes cellulaires sont identifiés comme étant le lien physiopathologique entre poumons, pancréas et glandes sudoripares.

Il existe des formes de révélation tardive, moins fréquentes, habituellement mono ou peu symptomatiques. Dans ce cas, les mutations n'entraînent pas forcément d'insuffisance pancréatique et elles s'associent à des formes moins sévères et à un meilleur pronostic.

2.1 La particularité de la sueur

« Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé ! Il est ensorcelé et doit bientôt mourir. » Au Moyen-Âge, on avait remarqué que les enfants dont la sueur était salée succombaient très jeunes. De fait, la peau peut avoir un goût salé remarqué par les parents lors des baisers : en l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée (risque de déshydratation hyponatrémique³) et les sécrétions muqueuses sont anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique). Il a fallu attendre 1953 pour mettre en évidence ce phénomène de sueur salée, sans pour autant en expliquer les mécanismes.

2.2 La respiration

2.2.1 Les symptômes respiratoires

L'atteinte broncho-pulmonaire, toujours précoce (autour de l'âge de trois mois) conditionne l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. C'est un dysfonctionnement général de l'escalator muco-ciliaire qui est en cause : le liquide de surface péri-ciliaire n'est pas à un niveau suffisamment élevé par rapport aux cils vibratiles pour une bonne régulation ; donc, l'épais mucus qui encombre les bronches entraîne en premier lieu l'installation d'une bronchiectasie (dilatation des bronches) qui épuise progressivement les capacités respiratoires du patient, entraînant à terme une insuffisance respiratoire.

³ L'hyponatrémie est un trouble hydroélectrolytique défini par une concentration en sodium dans le plasma sanguin inférieure à 135 mmol/l.

Les causes de ces symptômes respiratoires peuvent être :

- Des infections bactériennes fréquentes et spécifiques par *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, surtout *Pseudomonas Aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) (ou bacille pyocyanique), considéré comme le plus redoutable, car il ne répond pas bien aux traitements antibiotiques disponibles ;
- Des mycobactéries non tuberculeuses ;
- Des champignons pathogènes, comme *Aspergillus fumigatus*. L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est responsable d'une dégradation importante de la fonction respiratoire et d'aggravation des bronchiectasies.
- Des infections virales respiratoires aussi fréquentes que chez les sujets non atteints de mucoviscidose : rhinorrhées chez l'enfant, virus épidémiques comme le VRS⁴ chez le nourrisson, et la grippe à tout âge.
- Des perturbations du microbiote pulmonaire, longtemps considéré stérile. Depuis 2011, on comprend que les poumons abritent une communauté importante de micro-organismes (bactéries, virus, levures...). Le déficit de l'une des bactéries peut être associé au risque de colonisation précoce par *P. Aeruginosa*. Ce nouvel indicateur pourrait servir de biomarqueur prédictif du risque d'infections chez les patients⁵.

L'infection causée par ces bactéries, champignons ou virus crée de l'inflammation qui, à son tour, provoque une obstruction des voies aériennes. Les manifestations possibles de ces symptômes respiratoires sont :

- Une toux sous forme de quintes, des sifflements, parfois des vomissements ;
- Des expectorations épaisses et constantes ;
- Une respiration sifflante du fait de l'obstruction des petites bronches ;
- Une dyspnée ;
- Des sinusites à répétition et des polypes nasaux.

⁴ VRS : virus respiratoire syncytial.

⁵ - R.-P. Dickson, J.-R. Erb-Downward, G.-B., Huffnagle, « The role of the bacterial microbiome in lung disease », *Expert Review Respiratory Medicine*, n° 7, 2013, p. 245-57.

- C. Andrejak et L. Delhaes « Le microbiome pulmonaire en 2015. Une fenêtre ouverte sur les pathologies pulmonaires chroniques », *Médecine/Sciences*, n° 31, 2015, p. 971-978.

Présente dès la petite enfance, l'inflammation est impliquée dans le développement des bronchectasies, puis dans la destruction du parenchyme pulmonaire et dans l'hyperréactivité bronchique.

2.2.2 Les traitements respiratoires

Le maître-mot de la mucoviscidose est la prévention des infections pulmonaires. Le dépistage des germes est une nécessité absolue dans la prise en charge du patient dès le diagnostic. Il conduit à la mise en place précoce d'une antibiothérapie par voie systémique et/ou inhalée. Il est réalisé sur les sécrétions des voies aériennes, via un examen cytbactériologique des crachats (ECBC) ou par lavage broncho-alvéolaire (LBA). Les antibiogrammes sont systématiques et le développement de la PCR⁶ et de la spectrographie de masse font évoluer les connaissances sur la flore bactérienne des patients, sensibles aux germes d'environnement.

On contrôle aussi régulièrement la fonction pulmonaire, à l'aide des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), dont le paramètre le plus utile est le VEMS⁷, qui permet d'évaluer la gravité de l'atteinte respiratoire et de suivre son évolution sur la durée.

Le traitement repose sur la prise de muco-lytiques pour fluidifier les bronches (dont le sérum salé hypertonique et la RhDNase⁸, régulant les autres canaux ioniques) et de bronchodilatateurs (comme la Ventoline[®]), inhalés avant une séance de kinésithérapie. Des corticoïdes sont également prescrits pour lutter contre l'inflammation des bronches ainsi qu'en cas d'asthme atopique⁹ ou d'ABPA.

Le principal agent bactérien de la mucoviscidose est le *P. Aeruginosa*, traité par voie intraveineuse (par des bêta-lactamines et aminosides) ou inhalée (ex. : tobramycine ou

⁶ PCR : Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne), ou amplification enzymatique.

⁷ VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la Seconde.

⁸ RhDNase : dornase alfa recombinante qui permet de cliver l'ADN extracellulaire dans les expectorations.

⁹ Prédisposition génétique au développement d'allergies cumulées.

Colistine®)¹⁰. Il convient aussi d'éradiquer les infections à staphylocoque doré, les mycobactéries et les différentes inflammations.

En 1997, le Tobî®, premier antibiotique en aérosol spécifique pour le traitement de l'infection broncho-pulmonaire de la mucoviscidose¹¹, a été mis à disposition des patients ; son efficacité est prouvée quant à la réduction de la durée d'hospitalisation et quant à l'amélioration de la fonction pulmonaire. En 2011, le séquençage du génome de *P. Aeruginosa* constitue un pas essentiel dans le développement des nouvelles technologies pour une meilleure connaissance de la population microbienne associée à la mucoviscidose.

Il faut aider les poumons à évacuer leurs sécrétions à l'aide d'une kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons. Cette kinésithérapie est très importante, même lorsque tout va bien et qu'il n'y a pas de symptômes respiratoires (ni toux, ni difficulté à respirer). Elle doit être pratiquée tous les jours, parfois deux fois par jour et devient un acte « ordinaire » de la vie.

2.3 La digestion

2.3.1 Les symptômes digestifs

Certaines manifestations concernent la fonction gastro-intestinale, sous la forme d'une exocrinopathie multi-viscérale, sachant que la quasi-totalité des viscères peut être touchée; à la naissance, il peut y avoir un retard dans l'expulsion des premières selles, ou un arrêt du transit intestinal toujours dû à l'obstruction par un méconium plus épais que la normale (provoquant un iléus méconial). La reprise de poids après la naissance se fait aussi plus lentement que chez les autres nouveau-nés : en deux ou trois semaines, au lieu de 8 à 10 jours.

¹⁰ Dans une récente étude australienne, il est noté que « la diminution de la prévalence de *P. aeruginosa* et de *S. aureus* depuis 2000, coïncide avec une approche thérapeutique plus agressive. » (O. Breuer et al, « Aspergillus Infections and progressions of structural lung disease in children with cystic fibrosis », *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 20 novembre 2019).

¹¹ À base de tobramycine.

2.3.1.1 Le pancréas

Le pancréas est atteint chez 85% des patients, surtout quand la maladie débute tôt dans la vie : les sécrétions altérées interfèrent donc avec l'absorption des aliments, provoquant des troubles nutritionnels. Le pancréas produisant les enzymes essentielles à la digestion des aliments, ce qui entraîne :

- Une détérioration progressive de la fonction pancréatique (fibrose kystique),
- L'insuffisance pancréatique, qui se manifeste par des selles pâteuses, fétides et abondantes,
- Une stéatorrhée ou diarrhée grasseuse,
- Des douleurs abdominales,
- Une carence nutritionnelle et le retard de croissance,
- Une insuffisance de la sécrétion d'insuline avec l'apparition d'un diabète, qui touchait presque 30% des patients muco en 2017¹². Rare dans l'enfance, la fréquence du diabète augmente avec l'âge. Le diabète aggrave la mucoviscidose et peut avoir des complications qui lui sont propres.

2.3.1.2 L'intestin

Il est plus rarement touché, mais le mucus présent au sein du tractus intestinal favorise les stases – ou arrêt du transit –, les alternances diarrhées/constipation, la malabsorption des nutriments et des vitamines et de possibles autres manifestations, telles que :

- Obstruction stercorale ;
- Iléus méconial ;
- Reflux gastro-œsophagien (qui touchait 29% des patients muco en 2017¹³).

¹² ISHLT, « Lung Transplantation – Adult Recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1088.

¹³ ISHLT, « Lung Transplantation – Adult Recipients », *ibidem*.

L'atteinte intestinale est responsable d'une constipation pouvant aller jusqu'à l'arrêt complet des selles accompagné d'une douleur abdominale.

2.3.1.3 Le foie

Une atteinte du foie survient dans 15 à 20% des cas. Il existe une variété de lésions hépatiques et des voies biliaires. La bile épaissie bouche les canaux par lesquelles elle circule et ces modifications de la structure du foie causent :

- Une mauvaise circulation dans le vaisseau principal du foie, la veine porte,
- Une hypertension portale (surpression veineuse touchant le système porte hépatique),
- Des varices dans l'œsophage,
- Un épanchement dans la cavité abdominale (ascite).

Les troubles digestifs peuvent aboutir à une malnutrition avec déficits multiples, notamment des vitamines qui ont besoin des graisses pour être absorbées (A, D, E et K). Cette malnutrition peut compromettre le développement de l'enfant :

- Une courbe de poids inférieure à la normale (mais appétit pouvant être important),
- Une constipation (et non diarrhée), due à l'épaississement des sécrétions intestinales,
- Un manque d'hydratation, surtout par forte chaleur.

2.3.2 Les traitements digestifs

Une dénutrition survient souvent chez les enfants atteints de mucoviscidose. Elle est due à différents mécanismes : le mauvais fonctionnement du pancréas, avec une mauvaise assimilation des aliments malgré un appétit vorace, l'augmentation des besoins énergétiques en cas d'infection respiratoire, la perte d'appétit pendant les épisodes infectieux... La dénutrition se traduit par un retard de la croissance par rapport au poids et/ou à la taille et peut avoir des conséquences sur le développement des os et de la masse musculaire.

L'assimilation des aliments est aidée par l'administration de gélules gastro-résistantes d'enzymes pancréatiques enrobés à prendre avant les repas. Ces extraits pancréatiques mis

en service en 1985 (Créon® ou Eurobiol®) sont la base du traitement. Il s'agit d'une stœchiométrie¹⁴ globale entre les différentes activités enzymatiques du pancréas, assurant ainsi leur équilibre global. Cependant, ce dernier n'est pas identique pour tous les patients, ce qui peut entraîner des réactions d'intolérance plus ou moins exacerbées selon les patients. La mise au point de ces enzymes est aujourd'hui considérée comme l'un des plus grands progrès dans la gamme des traitements disponibles.

Un bon état nutritionnel renforce l'immunité et améliore la protection du patient contre les infections. Il est souvent préconisé un régime hypercalorique, riche en graisses et en protéines, en guise de compensation des dépenses énergétiques. Est également prescrite une supplémentation en vitamines A, D, E et K et en oligo-éléments.

Il faut également être attentif au danger de déshydratation, notamment par forte chaleur. Une supplémentation en sel (chlorure de sodium) est nécessaire pour compenser les pertes dues à la sudation. En cas d'atteinte hépatique, il existe des traitements pour stimuler la sécrétion de la bile et la chirurgie peut être envisagée en cas d'hypertension portale. Enfin, des antiacides peuvent être prescrits pour lutter contre le reflux gastro-œsophagien.

Un dépistage du diabète doit être fait régulièrement à partir de l'âge de 10-12 ans. L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est le test de dépistage de référence. Le traitement du diabète nécessite d'abord des antidiabétiques oraux, puis l'administration d'insuline, sans négliger les conseils diététiques et d'hygiène de vie spécifiques.

Tous ces traitements ont largement amélioré le pronostic chez les enfants, au prix de contraintes souvent importantes, dont des règles d'hygiène très strictes et des contraintes temporelles non négligeables : 1h.30 à 2h de soins par jour en temps normal, jusqu'à 6h en période de surinfection.

¹⁴ La stœchiométrie est la proportion des éléments dans une formule chimique, issue d'un calcul qui analyse les quantités de réactifs et de produits qui sont en jeu au cours d'une réaction chimique.

2.4 Les symptômes osseux et articulaires et leurs traitements

Les atteintes articulaires et musculaires rejoignent le grand chapitre des douleurs en général, qu'il s'agit d'évaluer, à défaut de mesures. On doit d'abord en chercher la localisation la plus précise possible ainsi que les étiologies possibles. Des douleurs articulaires peuvent apparaître, par inflammation des articulations (arthrites). On peut ajouter à ce tableau une atteinte possible des sinus (qui est d'abord une atteinte ORL), car ils sont eux aussi tapissés de mucus. Une déminéralisation osseuse peut aussi se rencontrer, telle l'ostéoporose qui touchait 14,3% des patients atteints de mucoviscidose en 2017¹⁵.

Les traitements antalgiques disponibles sont essentiellement des relaxants musculaires, des antispasmodiques, des anxiolytiques etc. Certains procédés de médecine alternative peuvent aussi apporter du confort : massages, relaxation, ostéopathie, hypnose, sophrologie...

2.5 Les symptômes du tractus sexuel

Une stérilité masculine, de type obstructive, est présente dans 98% des cas. Les canaux déférents qui permettent d'évacuer les spermatozoïdes des testicules sont en effet obstrués *in utero* par un bouchon muqueux : agénésie ou dysgénésie de ces canaux. Les testicules produisent des spermatozoïdes normaux et la fonction sexuelle (désir sexuel, érection) est également normale.

La stérilité est rare chez la femme, mais une infertilité peut survenir. Elle est due à l'épaississement de la glaire cervicale qui rend difficile la montée des spermatozoïdes vers l'utérus.

2.6 Les retentissements d'ordre psychologique (anxiété, dépression)

Selon les premiers résultats de l'étude « Anxiété et Dépression » en vue des 11^e Journées Scientifiques de la Société Française de Mucoviscidose à l'Hôpital Necker de

¹⁵ ISHLT, « Lung Transplantation – Adult Recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1088.

Paris, en 2015¹⁶, on remarque une prévalence importante de l'anxiété et de la dépression chez les patients atteints de mucoviscidose et chez leurs parents par rapport à la population générale (8% du total des patients selon l'enquête de l'ISHLT¹⁷). L'objectif principal de cette étude, menée sur 329 personnes, était d'estimer la prévalence de l'anxiété et de la dépression chez des patients touchés par la mucoviscidose âgés de plus de 14 ans ainsi que chez des parents d'enfants malades âgés de 0 à 18 ans. Des traitements et une prise en charge efficaces, mais néanmoins lourds et limités

2.7 Avant la naissance

Très rarement l'échographie prénatale peut montrer, à partir de la vingtième semaine de gestation, une dilatation de l'intestin, due à son obstruction par les matières fécales du fœtus (ou méconium). Le diagnostic prénatal est désormais rendu possible par la recherche des mutations génétiques sur les villosités choriales¹⁸ dès la huitième semaine de gestation (soit à 12 semaines d'aménorrhée). Ces examens ne sont pas totalement anodins, car ils peuvent entraîner une fausse couche iatrogène (0,5% en cas d'amniocentèse et de 1 à 2% en cas biopsie du trophoblaste).

Un diagnostic anténatal de mucoviscidose peut motiver une demande d'IMG¹⁹, au titre de « maladie d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic ». D'un point de vue éthique, au vu des progrès pour traiter la mucoviscidose de nos jours et de l'augmentation de l'espérance de vie, le caractère incurable reste encore valable, mais devrait être remis en cause dans les années à venir, si tant est que les progrès dans la thérapie de la protéine, et ceux de la thérapie génique, avec modification durable du génome²⁰, fassent leurs preuves. Pour l'heure, on en reste au traitement des symptômes dès

¹⁶ M. Kirszenbaum, « Premiers résultats de l'étude anxiété et dépression (TIDES France) », *11^{ème} journées Scientifiques de la SFM - CRCM Necker-Enfants Malades*, [en ligne] 2015, disponible sur <<http://www.federation-crcm.org/index.php/46-espace-documentaire/colloques/324-journees-scientifiques-de-la-federation-2015>> (consulté le 13 avril 2018).

¹⁷ ISHLT, « Lung transplantation... », *Op. cit.*

¹⁸ Les villosités choriales sont des constituants du trophoblaste, qui proviennent uniquement du fœtus.

¹⁹ IMG : Interruption médicale de grossesse.

²⁰ Voir en annexe n° 10 : « Les ciseaux moléculaires Crispr-Cas9 ».

leur apparition. Quant au caractère de gravité, il est toujours indéniable, mais la prise en charge de la maladie a fait d'immenses progrès dans les dernières décennies. La question éthique demeure quant à l'acceptation de l'accueil d'un enfant sérieusement malade et en soins permanents au sein du foyer...

2.7.1 Le conseil génétique

Les couples où l'un des deux membres est malade et ceux ayant déjà un enfant atteint bénéficient d'une consultation de conseil génétique. Ces rendez-vous sont notamment l'occasion de proposer une enquête génétique familiale, étendue « en cascade » aux frères et sœurs. Ce travail permet d'identifier les porteurs sains de la famille : si dans un couple, les deux futurs parents sont concernés, ils pourront donc bénéficier d'un diagnostic prénatal dès la huitième semaine de grossesse. Le conseil génétique offre ainsi l'opportunité pour un couple d'hétérozygotes connu d'éviter la naissance d'un autre enfant malade et d'avoir recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Le conseil génétique doit informer les parents sur leur obligation d'informer les membres de leur famille, raisonnablement jusqu'aux cousins issus de germains, du risque de transmission d'une mutation associée à la mucoviscidose et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque²¹.

2.7.2 Le diagnostic prénatal non invasif (DPNI)

La présence d'ADN fœtal dans le plasma des femmes enceintes, détectable à partir de sept semaines de grossesse, a permis le développement du diagnostic prénatal non invasif (DPNI) des aneuploïdies et de certaines maladies mono-géniques sévères grâce au recueil d'un échantillon sanguin maternel, s'affranchissant ainsi des risques de perte fœtale entraînés par la biopsie de trophoblaste et l'amniocentèse. Cette technique non-invasive permet de rendre un diagnostic génétique plus précoce, sans attendre les termes de 10 ou 13 semaines des prélèvements invasifs. Le DPNI est ainsi réalisé dans certains cas particuliers avec une visée thérapeutique ; néanmoins, le risque de surenchère dans la traque des

²¹ Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle. Si une personne ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner.

maladies génétiques est bien réel. Si la science et la technique sont neutres, leurs applications ne le sont pas.

VLM, quant à elle, œuvre pour que des techniques non-invasives soient accessibles aux couples ayant des antécédents de mucoviscidose dans la famille. Dans cet objectif, elle finance les laboratoires de génétique moléculaire de l'hôpital Cochin à Paris et du CHU de Montpellier (DPNI mucoviscidose en routine). VLM a réuni 45 experts du DPNI le 30 avril 2019 pour faire le point sur cette technique dans le cadre de la mucoviscidose et d'autres maladies mono-géniques.

2.8 À la naissance : le dépistage néonatal systématique

Dans l'immense majorité des cas, la maladie est diagnostiquée dès la naissance de l'enfant ou les premiers mois de vie²², grâce à la démarche de dépistage systématique implantée dans toutes les maternités de France depuis fin 2002²³. Son intérêt a été dénié par certains, au motif que l'espérance de vie des patients n'est pas meilleure dans les pays qui le pratiquent. « Mais les CRCM doivent leur existence à ce dépistage néonatal ! Et plusieurs études montrent l'intérêt d'une prise en charge ultra-précoce, quand le patient est suivi dans un centre spécialisé pluridisciplinaire », estime Michel Roussey, un des pionniers de la mise en place de cette organisation au CHU de Rennes.²⁴ De plus, le dépistage néonatal implique le dépistage indirect des deux parents porteurs du gène muté, ce qui permet de les informer de leur risque de transmission de la maladie.

Le dépistage néonatal permet le diagnostic dans près de 95% des cas. Il consiste à doser la trypsine immunoréactive (TIR) dans le sang des nouveau-nés au troisième jour de vie, à partir de quelques gouttes de sang prélevées par une piqûre au talon. Cette molécule est une enzyme pancréatique dont le passage dans le sang est favorisé par l'obstruction *in utero* des canaux pancréatiques par du mucus. Un taux élevé est associé à un risque élevé de mucoviscidose.

²² A l'âge médian de 7 mois en 1992, de 3 mois en 2012, encore plus précocement actuellement.

²³ Ce dépistage systématique, outre la mucoviscidose, permet de détecter quatre autres pathologies : la drépanocytose, l'hypothyroïdie, la phénylcétonurie et l'hyperplasie des glandes surrénales.

²⁴ F. Rosier, « Mucoviscidose : 50 ans de progrès », *Le Monde*, 5 janvier 2015.

Un test biologique complémentaire est systématiquement réalisé dès l'âge de 15 jours pour un bébé à partir de 3kg. Ce test dit « de la sueur » permet de doser les ions chlorures, après avoir favorisé la sudation du patient par ionisation transcutanée. Il montre une quantité de chlore anormalement élevée dans la sueur chez presque tous les malades atteints de mucoviscidose (concentration du Cl⁻ supérieure à 60 mmol/l). Le taux est positif dès la naissance et le reste durant toute la vie). Un second test de confirmation est réalisé ultérieurement.

Enfin, on procède aux tests génétiques pour rechercher la ou les mutations du gène et confirmer le diagnostic. Une simple prise de sang permet de connaître ces mutations génétiques, pour lesquelles on se limite en routine à la recherche des 30 mutations les plus fréquemment rencontrées sur le gène CFTR, sachant qu'il en existe aujourd'hui plus de 2000²⁵ !

2.9 Le suivi en CRCM

2.9.1 Le rôle et le fonctionnement général des CRCM

Dès l'établissement du diagnostic, les enfants atteints de mucoviscidose sont suivis au sein de centres de soins spécialisés : les Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). Il s'agit d'une structure hospitalière fondamentale pour la prise en charge multidisciplinaire²⁶ de la mucoviscidose, où les soins et la prise en charge sont organisés autour du patient et de sa famille²⁷. Cette grande idée, lancée par l'association « Vaincre la Mucoviscidose » il y a plus de 25 ans, est devenue officiellement CRCM en 2001 par une circulaire ministérielle²⁸ ; elle a été financée par le Ministère de la Santé lors des deux premières années seulement. La circulaire de la DHOS explique que la mise en

²⁵ Chiffres de la Filière Muco-CFTR, tirés de la mise à jour du site web <www.muco-cftr.fr> du 11 mars 2020.

²⁶ La multidisciplinarité des CRCM s'organise autour d'un médecin coordinateur, de cadres de santé et d'infirmières, de kinésithérapeutes, de diététiciennes et de psychologues. Dans un cadre déterminé, des patients et familles, souvent membres actifs de l'association, connaisseurs (et promoteurs) de la pratique de la greffe peuvent y intervenir.

²⁷ [En ligne] <https://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/c/centres-reference.php>, (consulté le 15 novembre 2018).

²⁸ Circulaire n° DHOS/O1/DGS/SD5/2001/502 du 21 octobre 2001.

place des CRCM vise à « une meilleure organisation des soins pour la mucoviscidose, au bénéfice des patients et à la mise en place d'un réseau de professionnels sous la responsabilité d'un centre situé en milieu hospitalier²⁹ ». Les CRCM sont souvent dissociés en fonction de l'âge de la patientèle : CRCM pédiatrique, de la naissance à la majorité (avec une période de transition enfant/adulte)³⁰, CRCM adultes.

Dans le cadre de l'organisation de la greffe pulmonaire, le CRCM joue un rôle fondamental, en relation étroite avec le centre de transplantation. VLM est donc de nos jours l'un des principaux financeurs privés de ces CRCM et, par le jeu de la générosité de ses donateurs, elle parvient à prendre en charge financièrement une centaine de postes ETP³¹ par an. Le CRCM permet donc la mise en place d'un réseau de prise en charge, avec la participation du patient et de sa famille, pour optimiser l'ensemble des moyens qui peuvent contribuer à leur offrir le meilleur ratio qualité des soins/qualité de vie.

Le CRCM s'engage donc à assurer la continuité et la globalité du suivi, en tant que lieu de l'annonce du diagnostic pour les patients, ainsi que lieu des choix et décisions thérapeutiques importants. Pour les soignants, il est bien-sûr le lieu de coordination des soins. Pour permettre ce suivi et cette coordination, le patient doit y être suivi au moins 4 fois par an, avec une « file active » de 50 patients minimum suivis par CRCM.

Le CRCM promeut les actions d'éducation thérapeutique du patient, la formation des personnels paramédicaux, la formation initiale et continue des professionnels de santé, les activités de recherche et la démarche d'évaluation de l'ensemble de l'organisation.

En 2019, dans le cadre de la Filière Maladies Rares « Muco-CFTR », on comptait un centre national coordonnateur (à l'Hôpital Cochin – AP-HP), quatre centres constitutifs³² et

²⁹ *Ibidem*.

³⁰ Ainsi, le CRCM Pédiatrique de Lyon-Bron, sous la responsabilité du Dr. Philippe Reix, accueille 280 enfants en 2020.

³¹ ETP : ici, équivalent temps plein (et non Education Thérapeutique du Patient).

³² Hôpital Necker Enfants-Malades à Paris, Hôpital Foch à Suresnes, HCL de Lyon et Centre de Roscoff.

42 CRCM. Selon le Dr. Marc Stern, « aujourd'hui, on constate davantage d'organisation sur le terrain : les CRCM sont devenus adultes³³ ».

La fédération des CRCM a donné naissance à la SFM (Société Française de Mucoviscidose), société savante fondée en 2004, rassemblant les professionnels impliqués dans la maladie pour les soins, l'appui aux soins (laboratoires de génétique, de biologie et de microbiologie notamment) ou la recherche. C'est une structure de réflexion, de concertation et de proposition concernant l'organisation des soins en matière de mucoviscidose et la recherche³⁴.

2.9.2 Le temps du soin

La démarche de préparation à la greffe devrait normalement s'inscrire dans le temps : temps des soignants, temps du soigné, temps de parole, temps de préparation psychique du patients, temps de préparation pour les proches... De nombreux travaux ont été publiés sur cette thématique du temps dans le cadre du soin ; ici n'est pas le propos, mais je me plais néanmoins à citer quelques études récentes, comme celles de Laure Barillas³⁵, Agata Zielinski³⁶, Pascale Gérardin³⁷, Christine Paillard³⁸ ou plus lointainement, celle de Françoise Daune³⁹.

La transplantation est, elle aussi, un projet qui doit se construire progressivement et être abordé en amont au CRCM pour laisser germer l'idée et la possibilité de choisir, ou pas, cette alternative thérapeutique. Les patients sont parfois dans un état très critique et, lorsque la vie du patient paraît en danger à court terme, il est nécessaire de passer à la phase

³³ Entretien avec le Dr. Marc Stern, le 27 avril 2017, au siège de VLM.

³⁴ Chiffres de la Filière Muco-CFTR, tirés de la mise à jour du site web <www.muco-cftr.fr> du 8 août 2019.

³⁵ L. Barillas, « Le temps et le soin, penser la mort avec Vladimir Jankélévitch », conférence au GHU de Paris – Psychiatrie et Neurosciences, décembre 2017. De la même auteure : « *L'instant et la durée, Jankélévitch et les soins palliatifs* », Paris, PUF, 2016.

³⁶ A. Zielinski, « Temporalité, maladies graves et soins palliatifs », *Manuel de soins palliatifs*, (dir. D. Jacquemin et D. de Broucker D), coll. Guides Santé Social, Malakoff, Dunod, 2014.

³⁷ P. Gérardin, « Le temps du soin ? », Espace Éthique Région Ile-de-France, mars 2016.

³⁸ C. Paillard, « Le temps du prendre soin », cours IFSI en ligne, Infirmiers.com, septembre 2018.

³⁹ F. Daune, « Corps, temps, soignés, soignants », *Journal des Psychologues*, n° 275/2, 2010, p. 34-37.

active du projet thérapeutique de greffe : l'inscription sur liste nationale d'attente. Le Docteur Isabelle Danner-Boucher, pneumologue au CRCM Adultes de Nantes, précise :

Nous abordons l'éventualité d'une transplantation lorsque l'état de santé, notamment sur le plan respiratoire, se dégrade malgré tout l'arsenal thérapeutique, nous laissant supposer la nécessité d'une transplantation dans un avenir proche mais pas immédiat... Il est important d'anticiper afin d'éviter de devoir commencer à en parler au moment où l'état respiratoire est tellement détérioré que l'inscription sur la liste d'attente doit se faire rapidement»⁴⁰.

Maya Kirszenbaum, psychologue clinicienne au CRCM de l'hôpital Necker à Paris, souligne aussi cette importance de la notion de temps : « elle est nécessaire au patient pour élaborer le projet, verbaliser ses craintes, marquer des pauses, poser toutes les questions afin de pouvoir renoncer à son organe qui défaille et accepter les risques de la transplantation... Nous sommes là pour apporter écoute et soutien, afin de lever l'état de sidération causé par l'annonce »⁴¹.

De plus, transplantabilité ne signifie pas forcément transplantation : en effet, le bilan pré-greffe n'équivaut pas à une inscription systématique sur la liste d'attente de greffe. C'est le cas lorsque l'état du patient reste stable. « Le bilan nous confirme qu'il n'y a pas de contre-indications à la transplantation, mais l'inscription peut être différée... mais le patient peut nous faire confiance, il sera inscrit sur la liste quand son état de santé le nécessitera »⁴², précise le Docteur Anne Prévotat, du CRCM de Lille. C'est l'avis de Jean-Yves, patient transplanté à l'âge de 47 ans : « La greffe devient nécessaire à un moment donné. A chaque étape, il est capital de ne pas rester seul et d'en parler »⁴³. Mais ce report possible n'est pas pour autant inutile, car il peut permettre de préparer le patient à s'acheminer dans les meilleures conditions vers l'intervention... ou vers une solution

⁴⁰ I. Danner-Boucher « Dossier La transplantation pulmonaire : une aventure hors du commun », *Vaincre*, n°139, décembre 2013, p. 16.

⁴¹ M. Kirszenbaum « Premiers résultats de l'étude anxiété et dépression... », *Op. cit.*, p. 17.

⁴² A. Prévotat « L'avant-greffe, un parcours au long cours », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 19.

⁴³ Jean-Yves (patient greffé), « Les gens autour de moi voulaient me voir sauter le pas », *Vaincre*, n° 139, décembre 2012, p.26.

alternative : ce fut le cas de Maeva, qui a commencé par demander un suivi psychologique, une prise en charge de ses douleurs par l'équipe médicale, une aide à domicile etc ; elle s'est aussi entraînée à une nutrition adaptée et à une rééducation à l'effort pour récupérer en tonus musculaire. Après le bilan pré-greffe en mars 2013, puis l'inscription sur liste d'attente en juin, Maeva a repris du poids et son VEMS est remonté. En juin 2014, au vu des résultats « satisfaisants », elle est retirée de la liste d'attente. Sa dépression s'est éloignée et sa santé s'est améliorée : participation à un stage dans un centre de rééducation au Cap-Ferret durant l'été 2014, récupération du tonus musculaire...⁴⁴

Le temps peut parfois être sollicité de manière impromptue : même si l'appel est toujours attendu, on n'est pas forcément prêt, surtout en pleine nuit, pour partir au centre de greffe dans les minutes qui suivent la communication téléphonique. En général, entre le prélèvement des organes et l'arrivée du patient au centre de greffe, il est conseillé de ne pas dépasser un délai de 3 heures. Le temps peut aussi être sollicité de manière « décalée », car rien n'est garanti et il se peut que l'on soit appelé « pour rien » : en effet, les équipes médicales ne prennent pas le risque de transplanter un greffon inapproprié ou de qualité médiocre, de compatibilité incertaine, ou qui ne remplit pas toutes les garanties. Certains patients sont même anesthésiés et se réveillent sans avoir été greffés !

Inversement, il est possible qu'un patient soit appelé par le centre de greffe alors que le greffon disponible n'est pas encore effectivement prélevé, ce qui peut occasionner un gain de temps. Il peut même arriver que l'on reste quelques jours en hospitalisation sans être transplanté si on a reçu des médicaments, ou si une anesthésie générale a été pratiquée en hâte.

Le temps doit aussi être une donnée à respecter vis-à-vis d'autrui : par exemple, un brusque changement d'avis, pour se désinscrire de la liste d'attente juste avant la transplantation, risque d'entraîner la perte d'un greffon pulmonaire, qui ne pourrait être attribué à un autre patient faute de temps. Dans ce cas, il faut savoir que le patient qui

⁴⁴ M. Rodrigues « La greffe dans tous ses états – Je ne voulais pas que la muco ait raison de moi », *La Lettre aux Adultes*, n°68, été 2015, p. 24.

change d'avis devra de son côté être de nouveau placé sur liste d'attente pendant un an, avant de pouvoir connaître une nouvelle chance de proposition.

Le temps est enfin une donnée difficile à gérer en période post-opératoire : par exemple, l'extubation se fait généralement après le réveil, parfois sur table d'opération, parfois quelques jours plus tard⁴⁵ ; il n'y a pas d'incidence particulière sur l'état général du futur greffé : chacun doit disposer du choix de « son » temps. De même, le patient peut ressentir une impression de temps « qui dure indéfiniment, aussi l'impression de ne pas savoir si on est le jour ou la nuit, car il n'y a pas de fenêtre et la lumière reste allumée sans arrêt » (témoignage de Christine B., greffée en 1988). Certains patients doivent supporter « de très longues semaines de convalescence... puis s'habituer à une nouvelle vie, tout reprendre à zéro ou presque : des habitudes alimentaires aux nouveaux traitements à enregistrer, un quotidien qui n'a plus rien à voir... des journées qui durent... un grand chambardement général »⁴⁶...

2.10 En phase terminale

« Souvent la mucoviscidose s'aggrave à l'adolescence » estime le Docteur Isabelle Sermet-Gaudelus⁴⁷, qui coordonne le suivi des patients en attente de greffe à l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris.

En cas d'insuffisance respiratoire devenue très sévère, de colonisation progressive des poumons par des bactéries et des champignons et en cas d'inefficacité des traitements de plus en plus rapprochés, la greffe constitue le dernier recours : dernière étape sur le parcours thérapeutique, la greffe de poumons offre aux patients atteints de mucoviscidose un nouveau départ : « La transplantation pulmonaire est l'ultime recours et le dernier espoir

⁴⁵ Selon le Pr. Pison, l'extubation précoce est un marqueur pronostique très favorable. Voir aussi J. Fessler, M. Fischler, E. Sage et al. « Operating room extubation: a predictive factor for 1-year survival after double-lung transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 40, mai 2021, p. 334-342.

⁴⁶ J. Ducrot « Spécial 20 ans – Les conjoints ont la parole », *La Lettre aux Adultes*, n° 61, décembre 2009, p.32.

⁴⁷ Elle s'exprime dans l'article de F. Rosier « Mucoviscidose : 50 ans de progrès », *Le Monde*, Dossier Science et Médecine, 5 janvier 2015.

de prolonger la vie des patients en insuffisance respiratoire terminale »⁴⁸. Et grâce à des techniques très innovantes, ils sont plus nombreux à y avoir accès. C'est le moyen ultime pour permettre aux patients de poursuivre leur vie. De fait,

*La greffe conserve une dimension exceptionnelle : d'abord parce qu'il s'agit souvent de l'ultime recours ; ensuite parce que chaque intervention, même rationalisée, reste un exploit technique ; enfin, parce qu'imposant une brèche dans le principe fondamental de la protection de l'intégrité du corps humain, la greffe oblige à se poser des questions philosophiques et éthiques essentielles*⁴⁹.

La mucoviscidose reste donc une maladie progressive qui nécessite une prise en charge précoce et maximale. En son absence, les épisodes infectieux répétés et l'obstruction chronique des bronches par les sécrétions font que la structure même du poumon s'altère. Des dilatations des bronches et une fibrose (cicatrisation anormale) apparaissent. La progression de l'atteinte des poumons peut être mortelle : c'est à partir de ce stade que l'on peut évoquer la transplantation pulmonaire, qui seule, pourra sauver la vie !

3. La recherche thérapeutique

Depuis la découverte en 1989 du gène CFTR défectueux, les efforts de recherche se sont accentués. Ils ont permis de réelles avancées dans la compréhension de la maladie et ouvert plusieurs pistes de développement thérapeutique. « Cela fait plus de 30 ans que j'assure un suivi des enfants atteints de mucoviscidose. J'ai vécu toutes les étapes de ces progrès, ils sont impressionnants » souligne Marlène Clairicia, infirmière à l'hôpital Necker-Enfants Malades de Paris⁵⁰. Les trente ans de découvertes relatives au gène CFTR ont fait l'objet d'un dossier remarquablement bien documenté dans la revue associative, ce qui illustre bien le souci de transmission des informations scientifiques délivrées aux

⁴⁸ VLM « Dossier Transplantation pulmonaire », 14 mars 2003, p. 2.

⁴⁹ M. Aubry, Conférence de Presse à l'Etablissement Français des Greffes, introduction, Paris, 22 juin 2000.

⁵⁰ Elle s'exprime dans l'article de F. Rosier « Mucoviscidose : 50 ans de progrès », *Le Monde*, Dossier Science et Médecine, 5 janvier 2015.

patients et à leurs proches⁵¹. On y retrouve le tableau chronologique de l'apparition des principaux traitements, à mettre en rapport avec l'augmentation régulière de l'espérance de vie. Ce tableau est tiré du « Livre Blanc Européen sur la Santé et les Maladies Respiratoires et Pulmonaires », paru en 2012 (légende des acronymes anglais sous le schéma) :

Un indice ne trompe pas, celui de la mesure du VEMS : entre 1997 et 2017, il a augmenté de 16% chez les patients âgés de 6 à 19 ans, et de 26% chez ceux de plus de 20 ans⁵². L'objectif affiché de nos jours consiste en la prise en charge la plus précoce possible de tous les patients. Il est donc nécessaire de cibler les causes de la maladie et ses conséquences. L'accès aux nouveaux traitements est désormais un défi pour la recherche, qu'elle soit fondamentale ou clinique.

3.1 Les essais cliniques

Aujourd'hui, beaucoup d'équipes internationales cherchent alors à développer des molécules qui interagiraient avec la protéine CFTR et ses 1480 acides aminés, pour lui permettre de s'intégrer dans la membrane, ou pour améliorer son fonctionnement lorsqu'elle est présente mais inactive. Une nouvelle ère s'est ouverte à partir de 2012, dans le cadre d'une médecine de plus en plus personnalisée, avec des molécules qui ciblent certaines classes de mutations.

Comme pour tout médicament potentiel, les essais cliniques⁵³ se déroulent en suivant cinq phases, de l'expérience sur un modèle murin, à celles sur l'être humain sain (tolérance et sécurité) et le malade (recherche de doses) jusqu'à la procédure de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mise en place par l'ANSM⁵⁴ sur le plan national, et par l'EMA⁵⁵ sur le plan européen. Une évaluation est ensuite rendue par la HAS⁵⁶, pour étudier le service

⁵¹ VLM « Dossier Gène CFTR. 30 ans de découvertes », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 12-22.

⁵² VLM, *Registre Français de la Mucoviscidose*, bilan des données 2017.

⁵³ Informations tirées de la page web de l'ANSM, [en ligne], <<https://www.ansm.sante.fr/Activites/>>, (consultée le 17 février 2020).

⁵⁴ ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

⁵⁵ EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament).

⁵⁶ HAS : Haute Autorité de Santé.

médical rendu. Le CEPS⁵⁷ organise des négociations en vue de la fixation du prix, avant qu'il ne soit rendu public au Journal Officiel. Le taux de remboursement est fixé par l'UNCAM⁵⁸, et publié dans un arrêté ministériel. Ce n'est qu'à l'issue de ce long processus que le médicament est mis à disposition des patients dans les pharmacies de ville et hospitalières. Une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) peut être délivrée en l'absence d'essais cliniques et d'AMM, quand il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, et si le produit est destiné à traiter une maladie rare et/ou grave.

3.2 La thérapie génique

La première idée qui a émergé en 1993, et qui avait suscité beaucoup d'espoir, a été de corriger les anomalies génétiques responsables de la maladie par thérapie génique. Elle consiste à remplacer les gènes défectueux par des gènes sains provenant de cellules souches de diverses origines. Cette approche utilise un vecteur viral modifié pour introduire, puis remplacer au sein des cellules souches pulmonaires, le gène muté par sa version normale. En 1994, la France a réalisé son premier essai avec la société Transgène, dans le service du Professeur Gabriel Bellon, à l'hôpital Lyon-Sud de Pierre-Bénite (Rhône). Néanmoins, comme la vingtaine d'essais cliniques conduits, il s'est révélé décevant, et, dans les années 2000, un coup d'arrêt a été donné à cette recherche. De fait, les poumons sont des organes à la biologie très complexe, composés d'une multitude de cellules aux fonctions respectives spécifiques ; le succès du ciblage des cellules souches reste donc aléatoire. De plus, chez ces malades, les poumons sont encombrés de mucus et de germes, ce qui rend l'accès aux cellules-cibles difficile. Il n'existe pas de vecteur efficace pour acheminer le gène aux bonnes cellules en traversant le mucus épais. Enfin, les vecteurs utilisés (adénovirus, lentivirus, rétrovirus) sont apparus immunogènes, avec plusieurs décès de patients. En termes de résultats, on remarque seulement une amélioration modeste de la fonction respiratoire chez les patients.

⁵⁷ CEPS : Comité Economique des Produits de Santé.

⁵⁸ UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie.

Pour pallier ces inconvénients, des vecteurs de synthèse sont aujourd'hui développés, et les essais cliniques de phase IIb se déroulent en Grande-Bretagne⁵⁹. En 2019, le laboratoire allemand Boehringer Ingelheim s'est associé au consortium pour tester un nouveau vecteur viral a priori plus efficace, le liposome GL67A, combiné avec le plasmide pGM169. En France, l'équipe de Tristan Montier, à l'Université de Brest, a tenté de construire un vecteur viral synthétique (pour acheminer le gène sain jusqu'aux cellules pulmonaires) qui ne déclencherait aucune réaction immunitaire et pourrait être administré à volonté par les voies respiratoires.

Les échecs liés à cette thérapie ont finalement poussé l'association à s'engager encore davantage dans la recherche en transplantation, afin de pallier la déception liée aux échecs de la thérapie génique. Cependant, selon le Professeur Claude Férec, directeur du laboratoire de génétique moléculaire au CHU de Brest jusqu'en 2017, « il ne faut pas abandonner la voie de la thérapie génique. A terme, c'est probablement l'association de tous les traitements qui permettra de contrôler la maladie [...] Et en associant certaines molécules entre elles, peut-être même avec la thérapie génique ou encore des traitement ciblant des gènes modificateurs, la mucoviscidose pourrait devenir une maladie chronique maîtrisable⁶⁰ ». Le Pr. Marc Delpech module en ces termes : « Je pense que le temps de la thérapie génique viendra, mais elle restera longtemps complémentaire des autres thérapies, faute de pouvoir durablement corriger toutes les cellules malades de l'organisme⁶¹ ».

On peut aussi compter sur les oligonucléotides anti-sens, qui sont de courtes molécules d'ADN simple brin complémentaires d'une séquence donnée. La séquence à laquelle ils se lient est généralement une molécule d'ARNm qui, liée par un oligonucléotide

⁵⁹ Essai mené par UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium, dirigé par Éric Alton, de l'Imperial College de Londres.

⁶⁰ C. Férec « Dossier Gène CFTR. Un nouveau défi : la thérapie génique », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 15 et 20.

⁶¹ - M. Delpech « Dossier Gène CFTR. Un nouveau défi : la thérapie génique », *Op. Cit.*, p. 20.

- A signaler que le premier médicament de thérapie génique pour une maladie neuromusculaire a été mis sur le marché en 2019, ce qui illustre le délai nécessaire à la mise au point de tels traitements (Lettre aux adhérents de l'AFM-Téléthon du 21 février 2020).

spécifique, ne peut plus être traduite. Un gros progrès reste à faire pour développer les vecteurs les plus efficaces en thérapie génique, et pour veiller à ce que les méthodes d'évaluation des effets de ces traitements innovants soient de grande qualité. VLM siège d'ailleurs au comité de pilotage du programme de thérapie génique de « UK Cystic Fibrosis Trust », l'un des plus avancés au niveau mondial.

3.3 La thérapie de la protéine

La seconde alternative consiste à corriger le fonctionnement de la protéine CFTR, ce que l'on nomme la thérapie de la protéine, qui constitue la voie de recherche actuellement privilégiée pour soigner la mucoviscidose. Le critère d'évaluation principal des thérapies protéiques pour la majorité des essais cliniques reste le VEMS, seul critère reconnu par les autorités de tutelle (EMA, FDA⁶²). Ayant permis de déterminer précisément la structure et la configuration du canal sous sa forme normale, l'incidence de chaque mutation sur la fonctionnalité de la protéine CFTR a en effet pu être identifiée. Il est ainsi apparu que certaines mutations engendrent un défaut de repliement de la protéine CFTR sur elle-même, l'empêchant de s'intégrer à la membrane cellulaire. C'est principalement le cas des mutations de classe II, qui entraînent un blocage de la maturation de CFTR, présent dans 70% des cas de mucoviscidose : il s'agit là de la fréquente mutation F508del.

Cinq autres types de mutations sont aujourd'hui documentés, en fonction de la fonctionnalité de la protéine CFTR (classes III et IV), de sa présence ou non (classe I), de sa quotité (classe V) et de sa stabilité (classe VI). La figure ci-dessous illustre bien cette classification des mutations de la protéine CFTR :

⁶² FDA: Food and Drug Administration.

(Tableau n° 3 : Les différents types de mutation de la protéine CFTR)

On peut noter qu'en 2017, VLM a intensifié son soutien aux travaux de recherche dans le domaine de la thérapie de la protéine, en finançant 10 projets pour une somme globale de 444 272 €. Il convient d'apprécier « le grand effort des CRCM et des patients qui ont participé aux études portées par VLM et la Société Française de la Mucoviscidose (SFM)⁶³. »

3.4 Les molécules actives de thérapie de la protéine :

On ne sait pas aujourd'hui si les modulateurs prescrits permettent de contrôler réellement l'inflammation et/ou l'infection. La recherche sur les traitements anti-inflammatoires et anti-infectieux reste donc d'une urgente actualité. On sait néanmoins que les premiers modulateurs de CFTR ont été testés in vitro sur des modèles cellulaires, qui reproduisent le plus fidèlement possible les anomalies des patients. « Actuellement, on utilise des cellules de patients prélevées sur un poumon à la suite d'une transplantation, et qui sont plongées dans un milieu qui mime l'environnement bronchique⁶⁴. »

Pour davantage de lisibilité, et parce que cette étude ne prétend pas exposer une thèse de pharmacologie, j'ai choisi de transposer les résultats de mes lectures dans le tableau de la page suivante. Je me limite ici à dresser la liste des molécules utilisées actuellement dans la thérapie de la protéine, en les classant selon leur modulation chimique reconnue :

⁶³ Citation de Paola De Carli, directrice associative du Département Recherche, citée dans son allocution sur les avancées de la recherche aux Entretiens de la Mucoviscidose à Rennes le 7 avril 2019.

⁶⁴ I. Sermet-Gaudelus « Des modèles pour tester les molécules en laboratoire », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 22.

Tableau n° 4 : Les molécules actives dans la thérapie de la protéine (2010-2019)

Molécule /Médicament	Laboratoire	AMM	Mutations visées	Résultat clinique	Résultat physio	Devenir
IVACAFITOR® (VX-770)	Vertex	2011	Mutations de classe III 12 mutations 2-4% des patients	VEMS + 10%	-Ouverture canal sodique ++ -Transport des ions chlorure ++	« Passage » au : KALYDECO (VX-770)
LUMACAFITOR® (VX-809)	Vertex	2010	F508del 60% des patients	Si utilisé seul, peu d'efficacité	- Sécrétion ion chlore ++ - Maturation cytoplasmique ++	Association avec KALYDECO ORKAMBI
ATALUREN® (ou PTC-124)	PTC- Therapeutics	2014 (dystrophie de Duchenne)	Mutations de classe I 10% des patients (+ Dystrophie de Duchenne)	VEMS + 0,6%	(vise les porteurs de mutations non-sens du gène CFTR)	Interruption en mars 2017 pour la muco
KALYDECO® (VX-770) (uni-thérapie)	Vertex	Juillet 2012	Mutations de classe III : G551D 2014 : 8 autres mutations	VEMS +++ Nutrition +++ Pondéral ++	Hydratation du mucus +++	Premier exemple de médecine personnalisée
ORKAMBI® (VX-770 + VX-809) (bithérapie)	Vertex	Août 2015	Mutations de classe II : F508del 40% des patients	VEMS +++ (+ 33%) Pondéral +++ Moins de cures IV	Concentration sudorale en Na +	Efficacité démontrée dans mutation F508del homozygote
TEZACAFITOR® (VX-661)	Vertex	2016	Mutations de classe II F508del + mutations résiduelles	Efficacité ++ Tolérance ++	Bonne position de la protéine à la surface cellulaire	Association avec IVACAFITOR SYMDECO
TRIKAFTA® (VX-445) ou ELEXACAFITOR	Vertex	2019	F508del	VEMS ++ Test sueur – Exacerbations --	Quantité de canaux CFTR corrigés +++	ATU nominative
SYMKEVI/SYMD ECO® (VX-770 + VX-661) (bithérapie)	Vertex	2017	F508del + mutations résiduelles	VEMS de + 4% à + 6,8% (études EVOLVE/EXPAND) Exacerbations --	CFTR à la surface de la membrane, peu fonctionnelle ou quantité --	(Association à la contraception plus facile) Qualité de vie ++

En dehors des molécules aujourd'hui prescrites dans la thérapie de la protéine, il existe d'autres pistes médicamenteuses actuellement à l'étude :

Tableau n° 5 : Liste des nouvelles molécules anti-inflammatoires testées en 2020 :

LABORATOIRE	Molécule	Mode d'administration	Essai clinique
CELTAXSYS	ACEBILUSTAT (CTX-4430)	comprimé	Phase II
VERONA Pharma	RPL-554	aérosol	Phase II
LAURENT (Montréal)	LAU-7b (FERREXITINE)	comprimé	Phase II
CORBUS (USA)	JBT-101 (LENABASUM)	comprimé	Phase II
ManRos Therapeutics (Roscoff)	CYC-202 (ROSCOVITINE)	<i>(aussi anti-infectieux)</i>	Phase II

Tableau n° 6 : Liste des nouvelles molécules anti-infectieuses testées en 2020 :

LABORATOIRE	Molécule	Mode d'administration	Essai clinique
SAVARA	SAV-005 (VANCOMYCINE)	Poudre d'inhalation	Phase III
University of Washington	Nitrate de gallium (IGNITE Study)	Perfusion IV (Intraveineuse)	Phase II
NOVOTERIS	Oxyde nitrique	aérosol	Phase II
SOUND Pharma	SPI-1005 (EBSELEN oral)	comprimé	Phase II
ALAXIA	ALX-009		Phase Ib
INSMED Corp.	ARIKAYCE (Amikacine liposomale)	Nébulisation (contre mycobactéries)	En attente d'ATU
NOVEX PHARMA	CRESEMBA (ISAVUCONAZOLE)	Per os ou en IV	A reçu l'AMM en 2016
SYNSPIRA	SNSP 113 (glycopolymère)	Poudre d'inhalation	Phase Ia

Tableau n° 7 : Liste des nouvelles molécules pour traiter la clairance muco-ciliaire :

LABORATOIRE	Molécule	Mode d'administration	Essai clinique
ALGIPHARMA	OLIGO-G (alginate)	Poudre d'inhalation	Phase IIb
SPIRIX BS	SPX-101 (VX-371 ?)	Aérosol (bloqueur du canal sodique ENAC)	Phase II
ASTRA-ZENECA	AZD-5634	(bloqueur du canal sodique ENAC)	Phase Ib

Tableau n° 8 : Liste des nouvelles trithérapies amplificatrices :

LABORATOIRE	Molécule	Modulation chimique	Essai clinique	Résultats ⁶⁵
PROTEOSTASIS	PTI-428 (VX-770 + VX-661 + ELEXACAFITOR)	Correcteur + Activateur + Amplificateur	Phase III Pour adultes déjà sous ORKAMBI	VEMS + 5,2% en 28 jours CFTR +
PROTEOSTASIS	PTI-801	Correcteur	Phase I	
PROTEOSTASIS	PTI-808	Activateur	Phase I	
VERTEX	OLACAFITOR (VX-440 + VX-152)	(trithérapie) Associé au SYMKEVI	Phase II	Pour étude des MFN ⁶⁶
VERTEX + PROTEOSTASIS	OLACAFITOR + PTI-428	(quadrithérapie)		VEMS + 100% !
ABVVIE (ex-GALAPAGOS)		(trithérapie)		
ELOXX	ELOX02		Phase I	Synthèse de CFTR ++
TRANSLATE-Bio	MRT-5005		Phase II	Copies d'ARN sans mutation pour CFTR normale

⁶⁵ Département Recherche de VLM, *Vaincre*, n° 158, p. 24, septembre 2018.

⁶⁶ Mutations Fonctionnelles Résiduelles

Aujourd'hui, on remarque un fort développement de combinaisons de molécules qui ciblent un défaut précis de la protéine CFTR, et sont donc dits mutations-dépendants, ce qui fait la part belle à la médecine personnalisée. Le Pr. Marc Delpech fait remarquer : « A terme, nous allons vers ce type de traitement pour 90% des patients, et nous n'y serions jamais arrivés sans la découverte du gène (en 1989) et tous les travaux sur la protéine⁶⁷ ». En utilisant toutes les caractéristiques génétiques de chaque patient, ses mutations, son profil de gènes modificateurs, les chercheurs espèrent trouver des traitements adaptés spécifiquement à chacun. C'est la prochaine étape vers la nouvelle ère de médecine personnalisée, qui devrait prendre en compte chaque patient individuellement, avec son profil génétique, son environnement et son histoire unique.

3.5 Les organoïdes

Pour d'autres mutations CFTR plus rares, la question de l'utilisation des organoïdes est posée :

Ils représentent la physiologie à petite échelle (ou microphysiologie), et leur usage est sans limite... Alimentés par les technologies de cellules-souches et la bio-ingénierie, de plus en plus de modèles d'organes émergent ; ils reflètent certains aspects de la configuration, de la fonctionnalité et des interactions des organes in vivo... Outre des mini-cerveaux, il est ainsi possible de faire des mini-cœurs, des mini-foies etc. Et ces organoïdes sont aussi mille fois plus denses, permettant tous les contacts cellule-cellule qui font la quintessence d'un organe⁶⁸.

Les organoïdes sont donc des micro-organismes prélevés sur l'intestin de l'individu, à partir de cellules souches pluripotentes induites (dites iPS), cultivés ex-vivo et réinjectés in-vivo (après différenciation cellulaire). Issues de biopsies rectales de patients (parfois de cellules provenant de la muqueuse nasale), ces structures, formées de multiples cellules en 3D, forment un modèle miniature de l'organe. Elles permettent d'effectuer des essais

⁶⁷ M. Delpech « Dossier Gène CFTR. 30 ans de découvertes », *Op. Cit.*

⁶⁸ T. Hartung « Prédire la toxicité des médicaments sans tests sur les animaux », *La Recherche*, n° 537-538, juillet-août 2018, p. 89-91.

thérapeutiques « ex vivo » et de tester l'efficacité des molécules en développement déjà sur le marché, notamment pour les profils génétiques les plus rares. En 2017, 150 prélèvements avaient été collectés, et plus de 40 organoïdes ont été mis en culture avec Kalydeco ou Orkambi, afin d'en étudier la réponse au sein d'une bio-banque⁶⁹. Il était prévu d'inclure de nouveau 150 patients dans le programme HIT-CF à partir de début 2019. Cette option thérapeutique est un modèle de médecine personnalisée : une banque européenne d'organoïdes, HIT-CF, est devenue un ambitieux programme de recherche international, ciblant 500 patients (dont 150 en France) muco âgés de plus de 16 ans, porteurs de mutations ultra-rares. Plusieurs patients-chercheurs s'y intéressent particulièrement au sein de la structure CF Europe.

Malheureusement, s'il est possible de faire en sorte que divers types cellulaires intestinaux s'organisent entre eux pour recréer un semblant d'organe, « il n'est actuellement pas possible de le faire pour le poumon, car des cellules-souches ne sont pas disponibles pour cet organe⁷⁰ ».

3.6 Les « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas 9

Une troisième et récente alternative consiste à réparer le gène CFTR en utilisant l'enzyme CRISPR-Cas 9, mise au point en 2012 par Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna: il s'agit d'une sorte de « ciseaux moléculaires » conduisant à l'édition de gènes (ou *gene editing* dans sa version anglaise). Cet outil est utilisé quotidiennement par les chercheurs du monde entier pour modifier le matériel génétique dans le cadre d'expérimentations de laboratoire⁷¹. Il permet de découper le génome pour y induire volontairement des mutations, corriger des séquences ou remplacer des fragments d'ADN. On peut aussi modifier la séquence visée en introduisant dans les cellules un brin d'ADN

⁶⁹ Une bio-banque est le lieu de conservation des échantillons biologiques.

⁷⁰ I. Sermet-Gaudelus « Des modèles pour tester les molécules en laboratoire », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 22.

⁷¹ Des outils similaires ont été mis au point dans les années 2000, comme les nucléases en doigts de zinc (ZFN) ou les Talens. Mais pour parvenir à se lier spécifiquement à l'ADN et à le couper, il fallait plusieurs mois ou années, alors que la rapidité et le moindre coût sont de mise pour CRISPR-Cas9. La fabrication de protéines complexes s'est transformée en production d'ARN appelés « guides » destinés à reconnaître la séquence cible.

avec la séquence souhaitée, et qui présente des homologies entre ses extrémités et celles de la séquence visée par CRISPR-Cas9. Cela fait intervenir un autre système de réparation qui permet d'incorporer la séquence d'ADN fournie pour réparer la cassure et obtenir son insertion définitive dans le génome. Les applications médicales sont nombreuses : développer de nouveaux modèles animaux pour l'étude de pathologies, étudier des mécanismes biologiques, rendre des cellules résistantes à des agents pathogènes, corriger des mutations... Cette nouvelle technologie est suivie avec beaucoup d'intérêt par de nombreux patients, entre autres grâce aux réseaux sociaux et aux informations sur les pages web de VLM (12 pages en 2017) et dans la revue associative *Vaincre*⁷².

Cette alternative prometteuse se doit de figurer dans le présent travail, mais n'étant pas directement corrélée à la problématique principale de la thèse, sa présentation exhaustive se retrouve dans le document présentant les annexes⁷³.

3.7 Une recherche alternative à plus long terme

VLM se doit d'être attentive à l'émergence de recherches alternatives en raison de l'urgence d'une thérapie complexe qui n'avance jamais assez vite. Le vocable « alternatif » est chargé d'un usage quelque peu péjoratif, comme si « être autre » faisait courir le risque de la non-reconnaissance. Les médecines dites alternatives ont souffert de cette exclusion abusive, qui les ont menées à être exclues du champ de la validité scientifique, alors que certaines d'entre elles ont prouvé de larges bénéfices thérapeutiques quant au mieux-être des patients. Je préfère donc l'usage du vocable « complémentaire », et parler de « recherches complémentaires », valables aussi dans le champ de la mucoviscidose.

On peut imaginer que le futur nous réserve d'autres promesses, notamment en termes de réparation des tissus. Actuellement, nous en sommes encore au stade de la recherche fondamentale, mais l'objectif à long terme reste celui de la médecine réparatrice. D'ailleurs, « cette recherche fondamentale est constamment sollicitée pour aider à comprendre et décrire le mécanisme d'action des médicaments et améliorer leurs

⁷² J.-C. Pagès, « Dossier CRISPR-Cas 9, du mythe à la réalité », *Vaincre*, n° 154, septembre 2017, p. 10-19.

⁷³ Voir en annexe n° 10, le paragraphe « Les ciseaux moléculaires CRISPR-Cas 9 ».

molécules, mais aussi trouver de nouvelles approches thérapeutiques⁷⁴ », précise Olivier Tabary, chercheur dans une unité Inserm à l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

3.7.1 Les xénogreffes

Une des voies étudiées pour pallier la pénurie d'organes consiste à utiliser des organes d'origine non humaine. Cette technique, appelée xénogreffe est déjà utilisée depuis les années 60 pour le remplacement des valves mitrales du cœur de patients atteints de valvulopathies⁷⁵. Dans ce cas, les greffons sont originaires de porcs ou de bovins ; toutefois la xénogreffe d'organes solides est encore loin d'entrer dans la pratique courante de la médecine, notamment à cause des risques de zoonose (transmission de maladies de l'animal à l'homme) et d'incompatibilité immunologique inter-espèces.

Un nouveau pas a toutefois été franchi vers le développement d'organes solides transplantables issus d'animaux par l'équipe du Pr. Harald Ott de la Harvard Medical School et du Massachusetts General Hospital. Dans un article publié en mars 2018, les chercheurs présentent leurs avancées dans l'utilisation de matrice de poumon porcin pour recréer un poumon fonctionnel⁷⁶. Pour cela ils ont prélevé les poumons de porcelets, et ont enlevé l'ensemble des cellules afin de ne conserver que la structure des poumons. Les poumons produits par cette méthode sont partiellement fonctionnels et permettent une oxygénation à minima du sang pendant au moins une heure. En juin dernier l'équipe a identifié certains composés de la matrice extracellulaire qui permettent de produire des poumons de rat de meilleure qualité et plus proches de poumons matures⁷⁷. Les travaux du docteur Ott sont très prometteurs, ils nous permettent d'envisager à long terme la fin des

⁷⁴ O. Tabary, « Dossier : la recherche fondamentale, clé de voute des traitements de demain », *Vaincre*, n° 165, juillet 2020, p.15.

⁷⁵ [En ligne] <<http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis061.pdf>>, (consulté le 6 octobre 2018).

⁷⁶ H.-C. Ott et al, « Bioengineering Human Lung Grafts on Porcine Matrix », *Annals of Surgery*, vol. 3, n° 267, mars 2018, p. 590-598.

⁷⁷ H.-C. Ott et al, « Fibrillin-2 and Tenascin-C bridge the age gap in lung epithelial regeneration », *Biomaterials*, n° 140, septembre 2017, p. 212-219.

pénuries d'organes solides dans le monde et ainsi les décès de patients en attente de donneurs pour une transplantation.

3.7.2 Les cellules souches pluripotentes induites

Les cellules souches pluripotentes induites (iPS) pourraient aussi apporter leur lot de promesses depuis qu'elles ont été découvertes en 2007 par le chercheur japonais Shinyo Yamanaka. Les cellules iPS peuvent être directement générées *in vitro* à partir des cellules adultes d'un individu et sont par conséquent spécifiques pour chaque patient. Ainsi, de 2011 à 2013, le projet « Goodcells » a obtenu des résultats intéressants⁷⁸. Il s'était fixé l'objectif ambitieux de développer une approche en vue d'une thérapie efficace de la mucoviscidose à l'aide de cellules souches pluripotentes induites (iPS) génétiquement modifiées. Comme les cellules iPS peuvent donner naissance à n'importe quel type de cellule du corps, elles présentent un énorme potentiel en matière de médecine régénérative. Au cours du projet Goodcells, des cellules iPS ont été produites avec succès à partir des cellules des patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation courante du gène F508del. Le protocole de différenciation a reproduit le processus naturel de développement embryonnaire des poumons et il a produit des cellules endodermiques de tube digestif murines et humaines. Enfin, une série d'expériences de transplantation de cellules ont été conduites sur des souris pour définir les conditions requises pour la régénération des poumons. Des cellules différenciées de souris portant le gène CFTR corrigé ont été injectées de manière intraveineuse dans des souris F508del et ont révélé une tendance claire à l'installation sur les poumons.

En 2017, une équipe américaine a présenté « une nouvelle méthode permettant d'obtenir des cellules épithéliales respiratoires à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPS), ouvrant la voie à une médecine personnalisée des maladies respiratoires comme la mucoviscidose⁷⁹ ». Les chercheurs ont tout d'abord identifié une voie de signalisation qui « oriente la différenciation des cellules souches en cellules épithéliales

⁷⁸ Projet Goodcells coordonné par *Fundacio Institut d'investigacio sanitaria Illes Balears*, « Development of a proof of principle model for the therapeutic use of induced Pluripotent Stem (iPS) cells », 2011-2013.

respiratoires. Ils ont ensuite créé des organoïdes à l'aide de cellules épithéliales pulmonaires proximales, elles-mêmes formées à l'aide des cellules souches du patient. Ces organoïdes permettent de « tester pour chaque patient les traitements les plus efficaces⁸⁰ ».

3.7.3 Les ionocytes

La découverte d'un nouveau type de cellules pulmonaires, les ionocytes. Leur existence représente un seulement 1% de la population cellulaire, mais ils expriment une quantité élevée de la protéine CFTR mutée chez les patients muco. En réalisant un atlas des cellules des voies aériennes, l'équipe de Kevin Jiang, à l'Université de Harvard, a pu construire un catalogue des cellules pulmonaires, en fonction de l'expression des gènes. Ses travaux ont démontré que l'activité de CFTR se concentre dans de petites cellules qui étaient encore inconnues dans les poumons, et que les chercheurs ont appelées « ionocytes pulmonaires ». Les ionocytes sont généralement des cellules trouvées sur les branchies de poissons et qui contrôlent les transports d'ions⁸¹.

3.7.4 Les anoctamines de type 1

Le projet ANO1 (anoctamines de type 1) est un projet ambitieux et risqué, dans la mesure où l'on n'a pas de garanties de résultats à l'heure actuelle. L'équipe de recherche d'Olivier Tabary (Inserm U938 et Hôpital Saint-Antoine), soutenue par VLM, cherche à agir sur le mécanisme de régulation du canal chlore ANO1 (différent de CFTR), dont l'activité est réduite chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle a développé un oligonucléotide anti-sens qui permet non seulement de rétablir l'activité d'ANO1, mais également de le potentialiser si bien qu'elle puisse compenser le défaut d'activité des

⁷⁹ K. McKauley et al, « Efficient Derivation of Functional Human Airway Epithelium from Pluripotent Stem Cells via Temporal Regulation of Wnt Signaling », *Cell Stem Cell*, vol. 20, n° 6, juin 2017, p. 844-857.

⁸⁰ C. Van Belle, *Le Quotidien du Médecin*, 4 avril 2017.

⁸¹ K. Jiang, « New lung cell type discovered: a previously unknown airway cell type may be a key to efforts to cure cystic fibrosis », *News and Research*, août 2018.

L.-W. Plasschaert et al, « A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte », *Nature*, n° 560, août 2018, p. 377-381.

D.-T. Montoro et al. « A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes », *Nature*, n° 560, 2018, p. 319-324.

canaux CFTR défectueux. Les résultats indiquent une efficacité du traitement sur les cellules porteuses de la mutation mises en culture. De futurs tests doivent être effectués, notamment *in vivo*. Il s'agit donc de contourner (et non de réparer) le canal chlorure alternatif défectueux. Ce projet, porté financièrement par le mécénat du skipper Maxime Sorel, parrain de l'association, est encore en phase de maturation.

3.7.5 La phagothérapie

La phagothérapie est devenu un « serpent de mer » qui apparaît à chaque assemblée générale de l'association. Il s'agit de l'exploitation de bactériophages, virus naturels des bactéries, développés par des laboratoires de biotechnologies innovantes dans les troubles ostéo-articulaires et contre les infections⁸². Le recours à la phagothérapie en France reste une pratique exceptionnelle, encadrée par l'ANSM et réservée à des cas où aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable. Pour la mucoviscidose, des chercheurs anglais et américains ont rapporté l'utilisation de perfusions de bactériophages génétiquement modifiés dans le traitement d'une patiente transplantée pulmonaire, qui souffrait d'une infection sévère et généralisée à *M. abscessus*. Après six mois de traitement, l'état de santé de la patiente s'est amélioré. Même si la bactérie n'a pas été éradiquée, l'infection a pu être contenue⁸³. Cependant, des essais cliniques sur un plus grand nombre de patients seront nécessaires pour apporter la preuve scientifique de la bonne tolérance et de l'efficacité des phages dans le contexte de la mucoviscidose. VLM poursuit son action pour rendre possible la mise en place d'un essai clinique en France, avec la collaboration de l'ANSM.

4. Les résultats des traitements

Il serait trop long de détailler l'ensemble des résultats positifs après application des quelques traitements destinés à soigner les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. J'en cite seulement quelques-uns parmi les plus récents et les plus marquants :

⁸² L'association accorde un intérêt certain au laboratoire PHERECYDES Pharma, situé à Nantes.

- L'utilisation du Kalydeco[®] est saluée par une amélioration significative et durable du VEMS⁸⁴ : on gagne presque 11 points de VEMS dès la prescription du Kalydeco[®], et au lieu d'une perte de VEMS de 1,72% par an sans traitement, on remarque une perte de 0,91% par an avec le Kalydeco[®]⁸⁵.
- L'utilisation d'Orkambi est marquée par une diminution de 61% du nombre d'exacerbations nécessitant une hospitalisation⁸⁶.
- L'efficacité du Tezacaftor est comparable à celle d'Orkambi, mais on observe une meilleure tolérance et moins d'interactions médicamenteuses.
- Les essais sur les deux nouvelles molécules VX-440 et VX-152 sont marqués par une augmentation significative du VEMS : de + 9,5% à + 12% respectivement.
- Le potentiel remarquable de Kaftrio[®] (Trikafta[®] aux USA) est en train de bouleverser la donne ; il fait l'objet d'un questionnement fondamental dans mon travail : dans le cadre de la mucoviscidose, quelle articulation doit-on mener entre la poursuite de la greffe pulmonaire et la recherche moléculaire de ces derniers mois⁸⁷ ?

Aujourd'hui, grâce aux progrès de la recherche et à l'amélioration de la prise en charge de cette maladie, la vie médiane dépasse 35 ans, et l'espérance de vie moyenne d'un patient est approximativement de 47 ans⁸⁸, alors qu'elle n'était que de 7 ans en 1965. La pyramide des âges des patients muco s'est inversée depuis quelques années : de fait, en

⁸³ R.-M. Dedrick, C.-A. Guerrero-Bustamante, R.-A. Garlena et al. « Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus* », *Nature Medicine*, n° 25, 2019, p. 730-733.

⁸⁴ E.-F. McKone, D. Borowitz, P. Drevinek, M. Griesse, M.-W. Konstan, C. Wainwright *et al.* « Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST) », *Lancet Respiratory Medicine*, n° 2(11), 2014, p. 902-910.

⁸⁵ A. Viviescas « Kalydeco shows long-term efficacy in CF patients in real-world setting », *Cystic Fibrosis News Today*, 18 juin 2019.

⁸⁶ R. Wainwright et al., « Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del », *New England Journal of Medicine*, mai 2015, p. 220-231.

⁸⁷ Voir dans le cinquième chapitre, le paragraphe 4 : « Transplantation versus recherche moléculaire ? » et la conclusion « La révolution de Trikafta/Kaftrio ».

⁸⁸ VLM, Registre Français de la Mucoviscidose, données 2017.

2002, on ne comptait que 18,2% de patients adultes (ayant atteint le stade de la majorité des 18 ans) ; en 2018, ils sont plus de la moitié de la population muco, presque 56%⁸⁹ ! En l'an 2025, on accueillera proportionnellement plus de patients dans les CRCM adultes, alors que la hausse sera moindre dans les CRCM pédiatriques.

Dans l'attente de nouveaux traitements étiologiques (par approche pharmacologique ou par thérapie génique), des bénéfices complémentaires sont espérés de l'amélioration des traitements symptomatiques, du dépistage néonatal et d'une meilleure organisation des soins depuis l'identification des centres de ressources et de compétence en 2001.

La thérapie génique et celle sur la protéine ont toutefois posé des limites, et, au stade ultime, on voit bien que tous les facteurs ci-dessus présentés ne sont plus opérants pour améliorer la fonction respiratoire. Il a donc fallu se résoudre à accepter une autre forme d'intervention, nettement plus invasive, mais aux résultats très prometteurs, éliminant radicalement l'infection et l'inflammation pulmonaires propres à la mucoviscidose : c'est la transplantation pulmonaire, objet du prochain chapitre de ce travail.

⁸⁹ *Op. Cit.*

DEUXIEME CHAPITRE : la transplantation pulmonaire

1. Motifs et intérêts d'une intervention source de promesses

La transplantation pulmonaire est devenue cause d'espoir pour de nombreux patients muco face à la dégradation de leur fonction respiratoire. Si d'autres traitements sont actuellement mis au point, essentiellement dans le domaine de la thérapie de la protéine¹, seule la transplantation pulmonaire permet une restauration organique et fonctionnelle de qualité, en cas d'insuffisance respiratoire terminale. En France, selon les chiffres de l'ABM, la survie est de 86,2% à un an, de 69% à 5 ans, voire de 59% à 10 ans² !

C'est au Professeur Christophe Pison, du Centre de Transplantation de Grenoble, que l'on doit l'exploitation de l'acronyme anglais « SWOT », tiré d'une matrice d'analyse américaine ; SWOT est l'outil éprouvé de l'analyse stratégique dès qu'il s'agit d'évaluer une décision complexe à prendre³ :

- S comme Strengths (= Forces) - W comme Weaknesses (= Faiblesses)
- O comme Opportunities (= Opportunités) - T comme Threats (= Menaces)

¹ En 2019, le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) a émis une opinion positive pour la désignation orpheline des substances médicinales dans les indications de traitements de la mucoviscidose.

Voir la liste des médicaments orphelins avec AMM au 30 avril 2019 : [en ligne], <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm> (consultée le 17 juillet 2019) et <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_ListOrphanDesignation.php?lng=FR> (consultée le 5 août 2019)

² Agence de la Biomédecine, « Figure PCP8, courbe de survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie », *Rapport médical et scientifique 2018*, mise à jour septembre 2019.

J. Yeung, T. Machuca, C. Chaparro, « Lung transplantation for cystic fibrosis », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 39, n° 6, février 2020, p. 553-560.

G. Thabut, J.D. Christie, H. Mal *et al*, « Survival benefit of lung transplant for cystic fibrosis since lung allocation score implementation », *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, n° 187, juin 2013, p. 1335-1340.

³ F.-T. Rothaermel, *Strategic Management*, New-York, McGraw-Hill Education, 2019.

L'identification des facteurs internes et externes favorables ou non au choix de la greffe pulmonaire, illustre bien les motivations, ou au contraire les réticences, pour la mise en œuvre d'une telle thérapeutique. Il est démontré qu'elle apporte la possibilité de gagner en espérance et qualité de vie. Aujourd'hui, plus de 20% des adultes vivants atteints de mucoviscidose ont été transplantés.

L'état des lieux actuel consiste à exposer les raisons de l'espérance suscitée par cette intervention qui a fini par encourager les équipes de transplantation et la communauté des patients. Cette évaluation doit être corrélée avec les commencements de l'intervention (1988), alors que celle-ci était quasi-inexistante, et avec les progrès en transplantation pulmonaire, qui ont fait l'objet d'une conférence à Paris les 14 et 15 novembre 2013⁴.

La mucoviscidose est depuis 2018 la troisième indication de greffe pulmonaire pour les adultes de plus de 16 ans en France : 19% en 2018⁵. Les autres indications pulmonaires étaient à cette date l'emphysème et les BPCO (bronchopneumopathies chroniques obstructives) : 34%, suivies par les fibroses pulmonaires : 21%.

2. Quelques notions juridiques à propos des premières transplantations

C'est après la Première Guerre Mondiale que les parlementaires français ont considéré qu'il serait important de légiférer quant à la question des greffes, et le premier acte dans ce sens fut rédigé seulement en 1947⁶ ; le décret en question conçoit le consentement présumé du donneur sans accord de la famille, et il autorise le prélèvement des organes sans délai, à condition que deux médecins aient pu constater le décès du défunt.

La circulaire du 3 février 1948 introduit la notion de signes cliniques et paracliniques afin de « lever les obstacles qui s'opposaient alors aux prélèvements d'organes frais post-

⁴ VLM, *Progrès en transplantation pulmonaire : 33 projets de recherche pour faire évoluer les pratiques*, brochure associative, 2014.

⁵ Selon le rapport médical de l'ABM en 2018, les autres indications pulmonaires étaient l'emphysème et les BPCO (bronchopneumopathies chroniques obstructives) : 34%, suivies par les fibroses pulmonaires : 21%.

⁶ Décret n° 47-2057 du 20 octobre 1947, qui se situe dans le contexte de la législation encadrant les autopsies.

mortem⁷ » : l'arrêt cardiaque n'est plus considéré comme signe de mort irréversible, et l'on tient compte des progrès dans les domaines de la réanimation et de l'artériotomie⁸. C'est réellement en 1949⁹ que l'autorisation du don de son corps à la science, promulguée par la loi du 17 novembre 1887¹⁰, connaît une extension au domaine thérapeutique : ainsi, la pratique de la greffe de cornée est autorisée, sous réserve de la volonté explicite du donneur. La circulaire du 24 avril 1968 reconnaît la mort cérébrale, qui est donc la mort réelle : elle requiert l'abolition totale de tout réflexe et la disparition de tout signal EEG¹¹. Ses tracés doivent être « des preuves concordantes de l'irréversibilité des lésions incompatibles avec la vie. »

La loi Caillavet de 1976¹² autorise la prise de risque de l'individu qui souhaite faire don de ses organes au bénéfice de la collectivité. Les questions éthiques ne manquent pas de se poser à ce sujet : il en va de la notion de fraternité au-delà de la mort. Mais la solidarité s'arrête aussi à cette prise de risque. Néanmoins, cette loi, qui institue aussi le consentement implicite, va entraîner le développement des greffes d'organes ; elle va aussi rassurer la population en interdisant les pratiques de vente d'organes et les contreparties pécuniaires à la greffe¹³. On peut remarquer que le consentement au don d'organes est présumé dans les pays de tradition latine, et qu'il est en général explicite (par voie testamentaire) dans les pays anglo-saxons.

⁷ Circulaire n° 48-32 du 3 février 1948.

⁸ Entre autres, l'épreuve à la fluorescéine d'Icard, puis le signe de l'éther.

⁹ Loi n° 49-890 du 7 juillet 1949, dite loi Lafay.

¹⁰ Loi du 17 novembre 1887, portant sur les modalités des funérailles autres que l'inhumation.

¹¹ EEG : électro-encéphalogramme.

¹² Loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976, dite loi Caillavet, relative aux prélèvements d'organes (prélèvements sur personnes vivantes et sur des cadavres à des fins thérapeutiques ou scientifiques).

¹³ La loi Caillavet n'est pas la première loi européenne en faveur des transplantations d'organes, puisque le Royaume-Uni en a promulgué les prémices en 1961, suivi de l'Italie et du Danemark en 1967, de la Norvège en 1973 et de la Suède en 1975. Chypre et le Portugal s'engageront aussi en 1976, puis l'Espagne et la Turquie en 1979, et la Suisse en 1981.

La loi Caillavet est complétée par le décret du 31 mars 1978¹⁴, qui exige le consentement du donneur adulte exprimé devant le président d'un TGI. Il précise aussi les modalités de consentement et celle de refus, ainsi que les procédures de constatation du décès et la question des autorisations délivrées aux établissements pratiquant les prélèvements. En 1980, une circulaire traite des différents aspects financiers liés à la greffe¹⁵ ; elle est complétée par un nouvel arrêté en 1987¹⁶.

3. Les réticences des années 1970 à 1985

Un certain nombre de questions éthiques ont prévalu quant à la pratique de la transplantation pulmonaire, dès lors que les patients (bien davantage des parents de patients) constitués en association, se sont manifestement intéressés à sa mise en place effective. De fait, entre 1963 et 1970, dix greffes pulmonaires ont été pratiquées dans le monde, avec dix décès à la clef ! Ces résultats décevants ont provoqué l'arrêt desdites greffes, qui n'ont repris qu'en 1983 à Toronto et seulement en unilatéral (les greffes pulmonaires bilatérales n'étant pratiquées qu'à partir de 1986). Cette situation colore donc sérieusement les avis dispensés de part et d'autre, les réticences médicales et le constat mitigé quant aux résultats obtenus.

3.1 Les avis positifs et les avis défavorables chez les patients/familles...

Cependant, il importe de considérer la relative rareté d'une telle intervention, d'en étudier les inconvénients et les risques non négligeables, de même que le contexte de pénurie de greffons disponibles. Nous évaluons cette rareté en fonction du nombre de patients transplantés par rapport à la population muco en général (20%), et en fonction des réticences du côté des patients et des difficultés techniques et organisationnelles du côté des centres de transplantation.

¹⁴ Décret n° 78-501 du 31 mars 1978, pris pour l'application de la loi du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes.

¹⁵ Circulaire n° 80-71 du 27 mai 1980, relative à la prise en charge des frais afférents au prélèvement et au recueil d'organes, de tissus ou de cellules issus du corps humain à des fins thérapeutiques.

¹⁶ Arrêté du 18 juin 1987 fixant les conditions de remboursement des frais occasionnés par les prélèvements d'organes humains destinés à la greffe.

Comme pour toute maladie chronique grave, et comme pour toute intervention sérieuse, la greffe pulmonaire devient rapidement l'affaire d'une patientèle élargie à la famille et aux proches de la personne transplantée. La gravité de la pathologie et les risques liés à l'opération sur la vie, ou la survie du patient, constituent des éléments qui « favorisent » le rapprochement familial, et parfois amical, ce qui est a priori une bonne chose. Inévitablement, on retrouve dans la famille concernée ceux qui sont pour la transplantation, et ceux qui s'y opposent pour diverses raisons, celles-ci pouvant être reconnues comme légitimes. Il faut savoir tenir compte de ces antagonismes, afin de laisser un espace propice à la communication.

Ces espaces existent au sein de l'association et il convient ici d'évoquer :

- Les journées « Mucoviscidose et Transplantation » organisées de temps à autre au siège de l'association, dont la dernière, organisée le 23 novembre 2016 au siège de VLM à Paris. Les sujets choisis étaient particulièrement techniques, et à destination des professionnels de la mucoviscidose. En voici la liste succincte :
 - Qui transplanter et quand ? (Pr. Pierre-Régis Burgel, CRCM Paris Cochin) ;
 - Transplantation pulmonaire et mucoviscidose, passé, présent et avenir (Pr. Christophe Pison, CRCM Grenoble) ;
 - Un patient transplanté « reste » un patient « Muco » (Pr. Isabelle Durieu, CRCM Adultes Lyon-Sud) ;
 - La dysfonction chronique du greffon à la lumière des cohortes COLT et SYSCLAD (Pr. Antoine Magnan, CRCM Nantes) ;
 - Quelles sont les problématiques d'aujourd'hui pour le chirurgien? (Dr. Edouard Sage, Groupe de Transplantation Pulmonaire de l'hôpital Foch Suresnes) ;
 - Greffe combinée de poumons et d'îlots pancréatiques: Ou en est-on ? (Pr. Laurence KESSLER, Groupe de Transplantation Pulmonaire Strasbourg) ;
 - Immunosuppresseurs et Nouvelles thérapies de la mucoviscidose (Dr. Caroline Monchaud, CRCM Reims).

Il est peut-être à regretter que la participation des patients était presque confidentielle : six d'entre eux (sur une cinquantaine d'inscrits au total) était présents, et il m'a semblé qu'ils ont éprouvé un peu de difficultés à se faire entendre. On n'était pas

encore dans l'optique du patient expert, dont la parole et l'expérience méritent d'être partagées, ce qui constitue pour moi une interrogation légitime. Ceci dit, on peut apprécier qu'une place « d'observateur » leur ait été accordée au sein d'un public éminemment professionnel.

- Les rencontres annuelles de patients adultes¹⁷, pendant lesquelles la question de la greffe peut être un sujet de discussion, souvent sous forme d'ateliers, voire de débats. Ainsi, la rencontre des 22 et 23 octobre 2016 à Rueil-Malmaison rassemblait 62 patients et 28 de leurs conjoints. Il y eut une plénière sur la greffe et la réhabilitation des poumons, avec les Professeurs Edouard Sage et Clément Picard, de l'Hôpital Foch de Suresnes, ainsi qu'un exposé sur les effets secondaires de l'après-greffe avec le Professeur Alain Haloun, de Nantes.
- Chaque année, les journées, qu'elles soient appelées « Francophones » ou « Entretiens de la Mucoviscidose », organisent des temps réservés à des tables rondes sur différents sujets relatifs à la mucoviscidose. Il y en a pratiquement toujours une dédiée à l'un ou l'autre des aspects de la transplantation pulmonaire : ainsi, pour la 2^e édition des Journées Francophones de la Mucoviscidose en 2016 à Lille, la première table ronde (sur les dix prévues) a eu trait au « parcours de soin du patient avant la greffe ». On a pu également y écouter une conférence sur « les freins à l'adressage d'un patient en centre de transplantation », par Claire Marchand, du Laboratoire Educations et Pratiques de Santé de l'Université Paris 13 Sorbonne Paris Cité. En 2018 à Lyon, Dominique Grenet (Hôpital Foch Suresnes) a présenté une étude ayant trait à la transplantation en Super-Urgence, et le Dr. Quitterie Reynaud un travail sur « les comorbidités non-respiratoires post-greffe pulmonaire ». Une table ronde y avait pour thème : « Vivre avec ses traitements après la greffe ». En 2019 à Rennes, deux points principaux ont retenu l'attention de l'atelier Greffe : le « bon moment » pour recevoir l'information sur la transplantation, et la manière de la délivrer.
- Et bien-sûr, la présence de greffés plus ou moins récents auprès de futurs greffés, plus souvent par le biais des groupes d'éducation thérapeutique qu'au sein-même de

¹⁷ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 8.1.4.

l'association¹⁸, celle-ci ayant tendance à promouvoir timidement l'implication des patients dans les lieux d'échanges relatifs à la prise en charge de leur maladie.

Si certaines résistances subsistent, ce qui peut paraître normal, il convient de les intégrer dans le processus de réflexion et de mise en œuvre, à travers les espaces d'échange et de réflexion dédiés cités ci-dessus.

3.2 Un constat mitigé quant aux résultats obtenus

La greffe pulmonaire apporte incontestablement un confort et une espérance de vie augmentés, avec des taux de survie très satisfaisants déjà indiqués. Il n'en reste pas moins vrai que la rémission n'est jamais totale, ni définitive, et que la déception peut être de taille après tant d'efforts consentis en vue de la transplantation. Selon Clémence Martin et des équipes parisiennes de l'hôpital Cochin,

Sur 256 décès, la moitié ont eu lieu après la transplantation pulmonaire et étaient liés à des complications précoces ou tardives de la transplantation, tandis que la moitié ont eu lieu chez des patients qui n'avaient pas reçu de greffe pulmonaire et étaient principalement liés à une insuffisance respiratoire ou à une hémoptysie massive. Parmi les patients qui n'ont pas reçu de transplantation pulmonaire, seulement 19 % sont décédés en attendant une greffe pulmonaire. L'absence d'inscription pour la transplantation pulmonaire était principalement liée au retard, ou à l'absence de référence de la transplantation, plutôt qu'à la contre-indication à la transplantation¹⁹.

¹⁸ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 8.2.2., et dans le cinquième chapitre le paragraphe 3.5.2.

¹⁹ C. Martin, R. Kanaan, V. Boussaud, D. Grenet, D. Hubert, A. Munck, L. Lemonnier, P.-R. Burgel, « Causes of death in french cystic fibrosis patients : the need for improvement in transplantation referral strategies », *Journal of Cystic Fibrosis*, n° 15, 2016, p. 204-212.

Il importe donc de citer ici les complications post-greffe qui peuvent concourir à un état de comorbidité, selon les données des données chiffrées entre 2014 et 2019²⁰ :

- Le diabète : en 2014, 446 cas (sur 673 patients transplantés), soit 66% des patients, avec une augmentation du taux de + 19,1% à 1 an post-greffe, et une nouvelle hausse de + 33,3% à 5 ans post-greffe²¹. Le rôle de la corticothérapie et de l'antirejet Tacrolimus® est particulièrement incriminé. Néanmoins, il convient de remarquer que l'on compte 571 cas de diabète chez les non-transplantés en cette même année 2014... D'où un impact de ces résultats toujours discuté sur le pronostic de la transplantation.
- L'ostéoporose : dans cette même cohorte de patients en 2014, 139 cas soit 21% (ce chiffre est de 186 chez les non-greffés) ; avant la greffe, on remarque 35 à 46 % d'anomalies de la densité osseuse chez les candidats à la transplantation pulmonaire. Vingt ans après la greffe, on en est à 4.8%²².
- Une dysfonction rénale croissante : 22% à un an post-greffe, 53% à 5 ans, 72% à 10 ans (avec des taux anormaux de créatinine inférieurs à 2,5 mg/dl, passant de 16% à 41%). La clairance plasmatique de l'iohexol²³ peut déboucher sur une insuffisance rénale terminale : 43 cas (sur 673), soit 6,4% en 2014. Dans le bilan ISHLT 2019²⁴, cette insuffisance était de 5,6% un an après la greffe, et de 16% cinq ans après.
- Les complications micro- et macro-vasculaires ;
- Les troubles digestifs, dont le reflux gastro-œsophagien (près de 50% des cas), des douleurs abdominales, la constipation, les insuffisances pancréatiques, le syndrome

²⁰ I. Durieu, *Un patient transplanté 'reste' un patient « muco »*, Journée Transplantation et Mucoviscidose, Paris, novembre 2016.

²¹ Chiffres compilés de 1995 à 2017.

²² E. Shane, « Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease », *American Journal of Medicine*, n° 101, septembre 2016, p. 262-269.

²³ Mesure de filtration glomérulaire rénale.

²⁴ ISHLT, « Lung Transplantation – Adult Recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1088.

d'occlusion intestinale distale (SOID), (13 patients sur 121 ont des SOID en 2009²⁵). Les facteurs favorisants sont les antécédents d'iléus et de laparotomie.

- Les cancers : 3,7% à un an, 16,6% à 5 ans, 29% à 10 ans (essentiellement des cancers de la peau, des lymphomes et des dysplasies coliques) ;
- Les infections diverses (32,3%)²⁶ et les complications chirurgicales (20,5%) ;
- Et bien-sûr, le syndrome de bronchiolite oblitérante toujours possible un an après la greffe (8,5%), jusqu'à 41,4% cinq ans après (selon le registre ISHLT 2019).

Tableau n° 9 : Répertoire des causes de décès post-greffe (janvier 1995 – juin 2018)

	Bronchiolite oblitérante	Rejet aigu	Lymphome	Autres cancers	CMV	Autres Infections	Echec du greffon	Cardio-Vasculaire
0-30 jours	0,1 %	2,7 %	0	0,2 %	0	17,2 %	22 %	13 %
1 mois – 1 an	4,3 %	2 %	2 %	3 %	2 %	33 %	16 %	6 %
1 an – 3 ans	25,5 %	1,6 %	1,6 %	8,8 %	0,8 %	20,5 %	19,3 %	4,5 %
3 ans – 5ans	29,3 %	0,7 %	1,4 %	12,8 %	0,2 %	17,2 %	18 %	4,7 %
5 ans – 10 ans	24,4 %	0,5 %	2 %	15,4 %	0,1 %	16,4 %	16,1 %	6,2 %
> 10	21 %	0,2 %	3 %	15 %	0	16,2 %	15,4 %	6,8 %

(ISHLT, « Lung Transplantation – Adult Recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1088).

²⁵ J.-R. Morton, N. Ansari, A.-R. Glanville « Distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in patients with cystic fibrosis after lung transplantation », *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009.

²⁶ Les trois chiffres suivants proviennent de l'étude de Martin et al. dans *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016.

Un témoignage poignant provient de feu Jean Lafond, ancien président de VLM quelques jours après le décès de sa fille Dominique en février 2016, transplantée depuis une quinzaine d'années : « La mucoviscidose est une maladie cruelle, encore incurable. D'une façon générale, un 'muco' est un mort en sursis dont on ne connaît pas l'échéance, même si l'espérance de vie a fortement progressé. L'augmentation du nombre de patients adultes fait apparaître de nouvelles pathologies qui peuvent évoluer rapidement, en particulier chez les greffés²⁷... »

3.3 Les réticences du côté médical

Si l'opération est de nos jours devenue plus fréquemment proposée, essentiellement en fonction d'une meilleure disponibilité des greffons, cela fut loin d'être le cas pendant de nombreuses années. Des réactions de peur, de frilosité, voire de rejet quant à l'idée-même de transplantation sont apparues : de fait, l'idée de greffe de poumon n'est pas commune : le poumon est considéré depuis toujours comme étant un organe fragile et trop difficile à greffer. Il supporte l'ischémie plus difficilement que le rein, et il est réputé pour provoquer un nombre conséquent de rejets de greffons. Le Docteur Marc Stern, qui fut chef du service pneumologique de l'hôpital Foch à Suresnes, témoigne au sujet de ces réticences : « les critères d'acceptation des greffons pulmonaires étaient beaucoup trop drastiques, et très peu d'entre eux étaient proposés à la régulation du don d'organes... Tous les efforts étaient placés sur des organes comme le rein ou le foie. Les patients en attente de poumons mouraient sur la liste d'attente, non par manque de greffons, mais parce que la plupart de ceux-ci étaient jugés inadéquats à la transplantation²⁸... »

Mais la mise en évidence de certaines propriétés immunodépressives de la ciclosporine (qui était initialement utilisée comme antibiotique...) va entraîner à la fin des années 1980 un développement du champ d'action de la chirurgie pulmonaire. La pratique des transplantations est dès lors envisagée en France, puis organisée à partir de 1986. Il importe de chercher à savoir dans quelle mesure l'AFLM (et ses instances scientifiques)

²⁷ Courriel adressé par Jean Lafond, le 17 juillet 2015.

²⁸ M. Stern « Des progrès considérables en transplantation pulmonaire », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p.15.

s'est décidée à prendre en main la réflexion sur la mise en place coordonnée de la transplantation pulmonaire, et à partir de quand la mobilisation a pu s'organiser dans cet objectif²⁹. « L'absence » de l'association dans les débats à ce sujet a pu jouer en défaveur d'un engagement clair et appuyé du corps médical vis-à-vis de la pratique de la greffe pulmonaire. L'association a pris le parti au début des années 2000 d'exposer plus clairement le rapport bénéfices/risques quant à cette intervention délicate, en faisant intervenir des patients greffés avec un témoignage optimiste, et en s'appuyant sur des praticiens motivés et engagés. Elle a aussi joué un rôle déterminant en militant pour un élargissement des critères d'acceptation des greffons à transplanter³⁰.

Une autre explication aux hésitations et réticences face à la transplantation pulmonaire provient du fait que la thérapeutique en question était jugée trop récente, et que les pionniers de l'époque pouvaient manquer de recul. En 2020, seulement une quarantaine d'années se sont écoulées dans notre pays, et à l'aune de l'histoire de la médecine contemporaine, le recul est mince pour s'assurer d'une évaluation parfaitement objective. Dans le cadre de la mucoviscidose, il a même été jugé nécessaire d'attendre l'année 1988 pour réaliser la première greffe bi-pulmonaire (à savoir les deux poumons en bloc, avec suture trachéale). L'idée devint réellement effective au cours de l'année 1987, et la première opportunité de proposition de greffe a été faite à une jeune patiente âgée d'à peine 15 ans. La greffe a été réalisée à l'hôpital de La Timone, par un chirurgien thoracique marseillais, assisté d'un anesthésiste-réanimateur de renom, le Dr. Camboulives, le 26 octobre 1988, soit après dix mois d'attente d'un greffon disponible. Vingt ans plus tard, la patiente s'exprime elle-même dans la Lettre aux Adultes de VLM : « Le 10 janvier 1988, mon état s'étant dégradé, le Docteur Chazal et le Professeur Noirclerc ont abordé l'idée d'une greffe pulmonaire. Le diagnostic vital étant établi, nous devions nous décider, car

²⁹ Voir dans le cinquième chapitre, les paragraphes 2.1 et 2.2.

³⁰ Voir en annexe n° 6 : « La réorganisation de l'activité de transplantation pulmonaire, d'un bout à l'autre de la chaîne ».

cela n'avait encore jamais été pratiqué sur une personne atteinte de mucoviscidose. La course pour la vie a débuté³¹... »

La séquence 1985-1990 est la période pendant laquelle VLM s'interroge sur le soutien qu'elle est en mesure d'apporter à la recherche. Face à un constat de voies différentes et fragmentées pour la R&D en mucoviscidose, et de l'existence de petites équipes de recherche isolées, dotées d'une faible reconnaissance institutionnelle, VLM va concentrer ses efforts sur la création d'une structure interne de recherche (qui deviendra le Comité Stratégique de la Recherche), tout en apportant son soutien à des entreprises biotechnologiques vouées à la thérapie génique, comme Transgène, de 1989 à 1995³². Ne pouvant être sur tous les fronts, il est probable que VLM n'ait accordé qu'un soutien limité à la promotion de la greffe pulmonaire. La première transplantation muco en 1988, et celles qui vont suivre, vont changer la donne, et se confronter aux résultats décevants de la thérapie génique, ainsi qu'aux progrès insuffisants de l'époque dans la thérapie de la protéine.

Il semble de fait intéressant d'évoquer le souvenir de l'un de ces pionniers français de la prise en charge spécialisée de la mucoviscidose ; le Docteur Jean-Pierre Chazallete, médecin qui exerça à l'hôpital Renée Sabran à Giens (Var) de 1969 à 2004. A l'occasion des vingt ans de la découverte de la protéine défectueuse CFTR, il s'exprima dans la Lettre aux Adultes de VLM³³ ; il y retraça les séquences de son combat contre la maladie, tout en insistant sur la séquence 1990/2000, qui vit justement le développement de la transplantation pulmonaire³⁴. Il explique qu'à cette époque, la chirurgie pulmonaire était orientée vers des gestes indispensables, mais limités, comme la lobectomie, la résection

³¹ S. Caquant « Enfin une deuxième vie : 35 ans et 20 et demi de greffe, quel bonheur ! », *La Lettre aux Adultes*, décembre 2009, n° 61, p.9.

³² Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 5 : « Les relations entre VLM et la recherche ».

³³ J.-P. Chazallete « 20 ans de vie, 20 ans de soins, à la sueur de nos fronts », *La Lettre aux Adultes*, n° 61, décembre 2009, p. 7.

³⁴ Dans la décennie précédente (1980-1990), Jean-Pierre Chazallete avait mis en place, avec ses collègues marseillais, une plate-forme de soutien à la transplantation pulmonaire. Les bénéfices de cette activité ont fait que, début 2014, plus de 550 patients atteints de mucoviscidose vivaient avec un greffon salvateur.

cunéiforme, ou des interventions au niveau de la plèvre (drainage pleural, talcage...). De fait, on peut considérer qu'au début des années 1990, « les succès remportés, malgré les risques inhérents à toute transplantation incriminant le poumon, justifient le bilan établi en 1990, année où le Registre International des transplantations pulmonaires (établi à Saint-Louis, Missouri) fait état de 290 greffes pulmonaires unilatérales... Au total, la survie est de 65% à un an, et de 54% à deux ans³⁵. »

Pour pallier les complications bronchiques posées par la récente greffe bi-pulmonaire, le Pr. Noirclerc et plusieurs de ses collaborateurs (CHU de Marseille) ont proposé de repousser les anastomoses sur les deux bronches, tandis que le Pr. Couraud (CHU de Bordeaux) et ses associés tentaient de revasculariser les artères bronchiques par un greffon veineux implanté sur l'aorte. La pratique de la greffe successive des deux poumons (sans recours à la CEC), a été encouragée par le Dr. Alain Bisson, de l'hôpital Foch à Suresnes³⁶ ; le bilan mondial début 1991 est sans appel : 130 greffes pulmonaires bilatérales, dont 63 pour emphysème et 39 pour mucoviscidose. La survie est de 63% à un an et de 58% à deux ans.

Les professionnels de la greffe pulmonaire sont aujourd'hui d'avis à reconnaître un rôle positif de l'AFLM, puis de VLM, dans la promotion de cette intervention salutaire. Les revendications associatives sont perçues comme un encouragement à poursuivre dans cette voie. En témoigne ainsi le Pr. Marc Stern, qui estime que « VLM a indéniablement été un des rouages de la mise en place de la transplantation pulmonaire en France ; les réseaux associatifs VLM, par leur 'niaque', ont participé à la mise en place des CRCM à partir de 2002, et ces derniers ont à leur tour contribué à la promotion de la greffe, en organisant des filières simples, qui n'avaient pas encore été imaginées³⁷. »

³⁵ R. Küss, P. Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes*, Sandoz, 1992, p. 116-117.

³⁶ C. Escoffier-Lambiotte, « A l'hôpital Foch de Suresnes, des chirurgiens français réussissent une "première" dans les greffes de poumons », *Le Monde*, 24 novembre 1989.

³⁷ Entretien avec le Dr. Marc Stern le 27 avril 2017, au siège de VLM.

4. Quelques données chiffrées

De nombreuses données chiffrées sont disponibles et exploitables quant à la transplantation pulmonaire, essentiellement grâce aux statistiques de l'ABM et au Registre National de la Mucoviscidose. Il n'est pas question de les restituer en bloc dans ce travail, mais seulement de dresser un panorama de la situation actuelle de la greffe en France. Retenons de prime abord le nombre total de greffes pulmonaires pratiqués par tranches d'années, selon les chiffres de l'ABM :

Tableau n° 10 : Evolution de l'activité de greffe pulmonaire de 1993 à 2019 en France

	Greffes pulmonaires	Dont greffes mucoviscidose	Pourcentage mucoviscidose
1993-2014	3701	1106	30%
2014-2019	2178	480	22%
Périodes intermédiaires : 1997-2019 (22 années)	5046		
1993-2004	?	?	
2005-2009	?	412	
2010-2013	?	368	

A l'échelle mondiale, l'ISHLT dénombre 45683 greffes pulmonaires de janvier 1995 à avril 2014, dont 7419 pour la mucoviscidose (soit 16,2% du total)³⁸.

Retenons également le nombre de 865 greffés sur les 7400 patients atteints de mucoviscidose en France, et qui vivaient en 2017 grâce à cette transplantation³⁹.

³⁸ C. Pison, *Transplantation et mucoviscidose. Passé, présent et avenir*, Paris, Journée Transplantation et Mucoviscidose, novembre 2016 (diaporama). Voir aussi dans : International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *Lung Transplantation, adult recipients*, n° 39, octobre 2020, p. 1003-1049.

³⁹ VLM, *Registre Français de la Mucoviscidose*, bilan des données 2017, tableau 9.1.

D'autre part, je traiterai essentiellement de la transplantation pulmonaire, plus fréquemment pratiquée dans le cadre de la mucoviscidose, et non de la greffe cardio-pulmonaire, plutôt réservée aux cas d'hypertension artérielle pulmonaire ; je ne citerai donc pas les chiffres relatifs à cette double greffe. Si j'avais à évoquer le cadre de la transplantation cœur-poumons, ce serait pour illustrer l'importance de l'ensemble des transplantations concernant au moins les poumons. La documentation annuelle de l'Agence de la Biomédecine est ma première base de travail⁴⁰, à laquelle d'ajoutent les compilations internationales de l'ISHLT⁴¹.

4.1 La situation préoccupante de la pénurie en France : la situation des prélèvements

L'analyse de l'activité de prélèvement publiée par l'ABM montre une inadéquation entre l'activité de prélèvement des greffons et les besoins. En effet, sauf pour les années 2004-2005, les besoins exprimés sont supérieurs aux possibilités de prélèvement.

Pour le nombre de prélèvements de poumons, en 2014, la France reste « le mauvais élève » : 19 pmh⁴², comparé aux 36 pmh de l'Espagne ! Cette même année, 4360 patients espagnols ont été greffés grâce à 1682 donneurs. Et le taux de refus de prélèvement est de 16% en Espagne, au lieu de 32% en France. Si l'on admet qu'il n'y a pas de différence majeure dans l'épidémiologie de la mortalité due aux maladies pulmonaires d'un pays à l'autre, on peut estimer que la couverture des besoins français était nettement insuffisante. L'évolution de ces indicateurs traduit une situation de pénurie chronique, liée à une activité de prélèvement quantitativement et qualitativement insuffisante⁴³.

⁴⁰ Agence de la Biomédecine, *Résumés de l'activité de greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire*, Paris, rapports d'activité annuels de 2015 à 2019.

⁴¹ ISHLT, « Lung Transplantation – Adult Recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1088.

⁴² pmh : par million d'habitants.

⁴³ R. Matesanz « En Espagne, notre système est un motif de fierté nationale », *La Croix*, 5 mai 2015, p. 15.

Néanmoins, le calcul des différents ratios⁴⁴ permet de mettre en lumière une évolution positive sur les années 2004-2018 :

Tableau n° 11 : Nombre de donneurs prélevés d'un greffon pulmonaire

1997	2003	2004	2005	2009	2011	2012	2015	2016	2017	2018
66	78	136	174	227	300	321	343	366	372	365
S.U. acceptées							80		77	58
Donneur M III								3	9	10

(S.U. = procédure de Super Urgence) (M III = donneur répondant aux critères de Maastricht III)

De même, le rapport annuel 2019 de l'ABM illustre une baisse régulière des décès en attente de greffe cardio-pulmonaire : 31% de décès trois ans après la mise sur liste d'attente pour les patients inscrits entre 1995 et 1998, contre 7% de décès pour ceux inscrits entre 2015 et 2019 (et même 2,4 % de décès pour les greffes pulmonaires seules)⁴⁵. On peut aussi considérer que la pénurie des greffons pulmonaires est la plus faible des organes solides en France, selon les données extraites de l'application Internet Cristal à l'ABM en 2016⁴⁶.

Une autre question, elle aussi fondamentale, concerne les refus de prélèvements d'organes opposés par les familles suite à une mort encéphalique : Martine Aubry, en juin 2000, relevait que le principal obstacle au prélèvement relevait dans un tiers des cas de ces refus intrafamiliaux (en dehors d'une volonté clairement exprimée par le défunt)⁴⁷. Dans

⁴⁴ Agence de Biomédecine 2014, *Rapport d'activité*, 2014 ; vs Etablissement Français des Greffes, *Rapport d'activité*, 2001.

⁴⁵ Agence de la Biomédecine, « Tableau PCP6a et PCP6b. Evolution sur les trois premières années du devenir des candidats inscrits pour la première fois en liste d'attente cardio-pulmonaire/pulmonaire en 2016 », *Application Internet Cristal*, mars 2020.

⁴⁶ Agence de la Biomédecine, « Tableau PCP2b. Evolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe pulmonaire », *Application Internet Cristal*, mars 2016.

⁴⁷ M. Aubry, Conférence de Presse à l'Etablissement Français des Greffes, bilan, Paris, 22 juin 2000.

son plan d'action, elle propose de favoriser l'accès à la greffe en valorisant l'acte de prélèvement chez le donneur décédé, via le PMSI⁴⁸, comme cela se pratique déjà pour le donneur vivant, et en s'engageant à rembourser les frais de transport⁴⁹.

Cette question des refus de prélèvements d'organes reste à comparer à une autre information apportée par Martine Aubry dans la même conférence de presse de juin 2000 : elle évoque une enquête réalisée en 1997 pour le compte de l'EFG, celle-ci indiquant qu'une personne sur deux pense qu'elle pourrait avoir un jour besoin d'une greffe, et que la même proportion serait favorable au prélèvement sur soi. Cela prouverait donc que la greffe d'organes ne laisse pas indifférent, et que l'enjeu impacte les citoyens d'aujourd'hui.

D'où l'importance de la prise en charge psychologique pré- et post-greffe pour les patients qui l'acceptent évidemment, et surtout ceux qui ne semblent pas l'accepter. On peut aussi imaginer une prise en charge, ou plutôt prise en soins pour qui la refusent clairement, ce qui peut constituer un signe d'appel à traduire et accompagner.

4.1.1 Les conditions et limites du prélèvement

Le prélèvement pulmonaire ne devrait s'inscrire que dans le contexte d'un prélèvement multi-organes, dont le cœur. Mais il faut constater que celui-ci dépasse d'à peine 10% celui des donneurs prélevés d'au moins un organe.⁵⁰ Cette situation est d'origine multifactorielle :

- le poumon est un organe fragile qui donne lieu à un geste hautement technique, que ne peuvent accomplir des chirurgiens non-transplanteurs, et qui demande une réanimation particulière, consommatrice de moyens dans un contexte de pénurie ;
- le prélèvement ne peut débuter que si, préalablement, le centre de transplantation est assuré de la disponibilité de l'ensemble des effectifs et matériels ;

⁴⁸ PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (voir la loi de juillet 1991).

⁴⁹ Décret n° 2000-409 du 11 mai 2000 relatif au remboursement des frais engagés à l'occasion du prélèvement d'éléments ou de la collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques.

⁵⁰ Etablissement Français des Greffes, *Rapport d'activité*, 2001.

- les réanimateurs ne sont pas sensibilisés à la transplantation pulmonaire, qui reste pour eux une activité aux résultats aléatoires⁵¹.
- la réanimation pulmonaire est rarement prioritaire lorsque le centre de prélèvement n'est pas un centre de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire.
- aucun protocole ou recommandation pour la réanimation en vue d'une transplantation pulmonaire n'a été publiée jusqu'en 2003. Il convient cependant de signaler quelques points de vue ultérieurs et spécialisés, publiés dans la presse spécialisée⁵².
- l'activité de réanimation pour prélèvement pulmonaire se révèle donc insuffisante et hétérogène.

La France a enregistré un accroissement des prélèvements tous organes confondus grâce à la mise en place du plan « Greffe 2000-2003 », à l'exception de la greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire. Le plan d'action proposé par la Ministre de l'Emploi et de la Solidarité prévoyait :

- un meilleur accès à la greffe, en réduisant le délai d'attente des patients et en mettant en place une véritable politique de prélèvement : renforcement des coordinations hospitalières (procédure précise de recueil du consentement, démarche qualité pour l'accueil des familles et triplement du nombre de postes de coordinateurs), et formation des professionnels (connaissance, reconnaissance et prise en charge de la mort encéphalique dans le DCEM⁵³). La valorisation du prélèvement est particulièrement soulignée, puisqu'il est le préalable indispensable à la transplantation et aussi parce que « s'occuper des morts revient à s'occuper des vivants malades. »

⁵¹ Alors que le taux de survie est en augmentation sensible après la transplantation pulmonaire.

⁵² H. Mal, G. Thabut « Prise en charge de la transplantation pulmonaire en réanimation », *Réanimation*, n°17, 2008, p. 50-56.

O. Bastien « Anesthésie-réanimation chez un patient transplanté, 52^{ème} congrès d'anesthésie et de réanimation », *Les Essentiels*, 2010.

Hôpital Foch de Suresnes, « Protocole d'anesthésie en transplantation pulmonaire », février 2015, p. 1-29 [en ligne] <<http://anesthesie-foch.org/wp-content/uploads/2018/02/Protocole-anesth%C3%A9sie-transplantation-pulmonaire-2017.pdf>> (consulté le 17 mars 2018).

⁵³ DCEM : Deuxième Cycle d'Etudes Médicales

Pour cela, il convient d'inscrire l'activité de prélèvement comme une des missions prioritaires des établissements de santé.

Il importe de constater que le retentissement des effets de ce plan a été davantage remarqué pour les transplantations à partir de 2004. Du coup, l'augmentation de l'activité de prélèvement a contribué à la diminution des décès en liste d'attente sur cette période⁵⁴, même si le nombre d'inscrits chaque année augmente. Le contexte général en France est, néanmoins, celui de la pénurie, tant en greffons pulmonaires et cardio-pulmonaires (pour les enfants comme pour les adultes) qu'en moyens humains et matériels.

4.1.2 Les processus d'attribution des greffons

Les processus d'attribution d'un greffon répondent à différents critères fondés sur l'équité dans le territoire ; cependant un certain nombre d'incidents ont jeté la suspicion sur les conditions d'obtention et d'attribution des greffons. D'où une réorganisation institutionnelle avec l'institution en 1992 d'un comité de transparence⁵⁵. La confiance dans l'organisation et la régulation du système est l'un des éléments-clés d'une politique efficace en matière de greffe. Les critères d'attribution tiennent compte de l'état de sévérité de la maladie, et peuvent faire varier les délais d'un centre à l'autre, d'un patient à un autre. Il faut aussi considérer le respect des contraintes techniques liées au prélèvement, au transport et au maintien de la qualité du greffon. Les principaux principes d'attribution sont, entre autres :

- L'équilibre, pour une répartition la plus équitable possible, entre la recherche du meilleur receveur pour un greffon donné, et la volonté de pouvoir utiliser tous les greffons ;

⁵⁴ En Belgique, il semblerait que l'on ne « perde » pratiquement plus de patients atteints de mucoviscidose se trouvant en liste d'attente, et à trouver suffisamment de greffons, grâce à une série de mesures : participation au réseau Euro-Transplant, maintien en soins intensifs de futurs donneurs potentiels (moyennant rétribution versée à l'hôpital !), prélèvements sur donneurs vivants et sur donneurs à cœur arrêté en toute légalité, reconditionnement de greffons...

⁵⁵ Arrêté du 23 octobre 1992 relatif au comité de transparence compétent en matière de prélèvement et d'utilisation thérapeutique des organes, des tissus et des cellules d'origine humaine.

- Le respect de la priorité accordée, selon des critères biologiques ou médicaux, à certains receveurs, en raison de l'urgence de la greffe, ou dans le cas d'enfants (de plus en plus rare), de la grande difficulté d'y accéder.

4.1.3 La mort encéphalique

J'aborderai une seule technique, le prélèvement pulmonaire bilatéral sur des personnes en état de mort encéphalique : nous nous trouvons donc dans le cas d'« une mort qui peut sauver des vies », mais cela relève d'une situation très rare, et son recensement souffre d'imperfections : en France, on enregistre chaque année environ 500 000 décès, alors que le nombre de personnes recensées en état de mort encéphalique représente moins de 1% des décès survenant en milieu hospitalier⁵⁶. La mort encéphalique désigne la cessation irrémédiable de toutes les activités du cerveau et sa destruction irréversible⁵⁷, alors que l'arrêt cardio-respiratoire, qui empêche l'oxygénation de l'organisme, constitue une mort dite clinique : elle est réversible tant qu'une activité cérébrale, aussi ténue soit-elle, est encore possible. De ce fait, la respiration et les battements du cœur peuvent être maintenus artificiellement par une réanimation lourde : maintien de la température du corps, oxygénation et injection de médicaments, et ce pendant un temps limité, soit environ dix minutes selon les travaux du Pr. Jens Dreier ; de fait, le corps de la personne décédée se trouve dans un état instable qui peut se rompre à tout moment et altérer la qualité des greffons :

La mort ne se manifeste pas comme une extinction progressive des neurones, mais plutôt comme une ultime vague électrique très intense se propageant à travers tout le cerveau... Alors que le cerveau, comme en état de sidération, a cessé toute activité apparente, l'EEG demeure plat, mais le cerveau n'est pas mort ! Il faut attendre la dépolarisation des premiers neurones atteints, à savoir une ultime variation du potentiel électrique par le relargage d'ions potassium et

⁵⁶ Une autre estimation est fournie par la conférence de presse de Martine Aubry : « chaque année, sur près de 10 000 morts encéphaliques estimées, seuls 2000 sujets dans cet état sont recensés (soit 20%), et la moitié d'entre eux seulement est prélevée (soit 10% des morts encéphaliques » - (M. Aubry, Conférence de presse à l'Etablissement Français des Greffes, bilan de la pratique, Paris, 22 juin 2000).

⁵⁷ La définition de la mort encéphalique, selon l'OMS, est « la disparition irréversible l'activité cérébrale ». (Voir « Dix minutes pour mourir », *Sciences et Avenir*, n° 873, novembre 2019, p.36).

*de glutamate. La vague de dépolarisation terminale se propage dans le cerveau à la vitesse de 50µm/s, mesurée par électrocorticographie avec des électrodes posées au contact même du cerveau. La disparition irréversible du potentiel électrique des neurones entraîne enfin leur désagrégation, rendant tout le milieu extracellulaire hautement toxique. C'est la mort inéluctable*⁵⁸.

Le diagnostic de mort encéphalique répond donc à des critères très précis : plusieurs analyses de laboratoire et examens d'imagerie sont réalisés à l'hôpital, tels que l'EEG pour mesurer l'activité électrique du cerveau, un bilan sanguin pour vérifier l'absence de maladies transmissibles, et l'angiographie cérébrale pour évaluer l'absence d'irrigation sanguine, en particulier dans les noyaux gris centraux. Les donneurs potentiels d'organes se répartissent donc en deux catégories : les donneurs décédés, soit à cœur battant (mort encéphalique), soit à "cœur arrêté" (seulement pour les dons de peau et de cornée), puis les donneurs vivants (seulement à visée thérapeutique pour les dons de foie et de rein)⁵⁹.

L'objectif est de trouver le receveur qui a des caractéristiques morphologiques proches de celles de la personne décédée. Un constat de mort doit être signé avant tout prélèvement par deux médecins séniors. Ceux-ci ne doivent pas faire partie de la même unité fonctionnelle ou du même service que les médecins qui effectuent le prélèvement et la greffe. Les équipes médicales surveillent la personne décédée, afin que les organes ne se détériorent pas.

4.1.4 Le prélèvement, une intervention de haute technicité

Le prélèvement pulmonaire au bloc opératoire est une intervention chirurgicale de haute technicité. Cette affirmation bat en brèche l'idée obsolète d'une certaine « routine » de la technique opératoire : « Ce ne sera jamais le cas », soutient Martine Aubry dans sa

⁵⁸ J. Dreier « Terminal spreading depolarization and electrical silence in death of human cerebral cortex », *Annals of Neurology*, vol. 83, 2018, p. 295-310.

⁵⁹ SIDES (Système Interuniversitaire Dématérialisé d'Évaluation), Espace des référentiels de spécialités, « Item n° 9 : prélèvements d'organes et législation », mise à jour d'avril 2018 [en ligne] <https://wiki.sidesante.fr/doku.php?id=sides:ref:anesthrea:item_9_unique#dokuwiki__top> (consulté le 11 janvier 2020)

conférence de presse à l'EFG en juin 2000⁶⁰. La qualité des greffons dépend aussi de la rapidité et de la précision de l'opération. La taille et le volume du poumon à transplanter sont également des éléments à prendre en compte : il doit s'insérer le plus parfaitement possible dans la cage thoracique, et permettre les meilleurs raccords anatomo-physiologiques possibles. Cette donnée peut représenter un frein technique supplémentaire quant à la disponibilité des greffons. Une fois le prélèvement effectué, le corps est restitué à la famille du défunt. Tout ceci est réalisé dans le respect du corps de la personne décédée : fermeture et obturation par pansement de toute incision pratiquée, toilette mortuaire, habillage avec les effets personnels, restitution du corps, en vue des obsèques que la famille souhaite faire célébrer. Le greffon est placé dans une glacière hermétique (où la température ne dépasse pas 4°C) et convoyé de manière exceptionnelle en tant que transport précieux. En fonction de la distance à parcourir, sont utilisés indifféremment l'ambulance, l'hélicoptère, l'avion...

L'évolution de l'efficacité du prélèvement pulmonaire s'explique par la redéfinition des critères de prélevabilité des greffons pulmonaires par les professionnels, ainsi que par le changement de politique de proposition aux équipes des greffons issus de donneurs à critères élargis et, dans une moindre mesure, par l'utilisation des machines à perfusion permettant la réhabilitation des greffons à critères élargis. Ces critères initialement définis par l'ISHLT, concernant le donneur et son poumon (âge, gaz du sang, radio pulmonaire...), ont donc été élargis en 2004 pour permettre une augmentation du nombre de greffons⁶¹.

4.1.5 Le don d'organes de la catégorie Maastricht III

L'extension corollaire du prélèvement bi-pulmonaire sur donneur en état de mort encéphalique consiste en un prélèvement de greffon pulmonaire chez ces mêmes donneurs, mais après arrêt circulatoire en situation contrôlée⁶². Le cœur est arrêté, ou l'arrêt circulatoire est « attendu », après limitation ou arrêt des supports vitaux, ce qui pourrait être

⁶⁰ M. Aubry, Conférence de presse à l'Etablissement Français des Greffes, bilan de la pratique, Paris, 22 juin 2000.

⁶¹ Voir en annexe n° 6 « L'élargissement des critères de sélection des greffons ».

⁶² Technique appelée DDAC : Donneur Décédé après Arrêt Circulatoire contrôlé (rendue opérationnelle en 2016 pour les greffes pulmonaires)

considéré comme une voie d'avenir (car on aurait davantage d'organes à disposition). Le don d'organes sur « donneurs décédés après arrêt des thérapeutiques actives », aussi appelé « don d'organes de la catégorie Maastricht III », renvoie à de nombreuses questions éthiques, puisqu'elle induit une décision de limitation ou d'arrêts de thérapeutiques actives (LATA) suivie de très près d'une décision de don d'organes. Cette procédure, pratiquée en France depuis 2005⁶³, pourrait s'apparenter à de « l'euthanasie altruiste »⁶⁴.

On revient ici à une définition, historique, de la mort par arrêt cardiaque (AC). Les circonstances diffèrent totalement de celles de la mort encéphalique. Le protocole dit de Maastricht, établi en 1995 lors d'une conférence internationale de consensus, et qui regroupe l'ensemble des situations de survenue de mort par AC, comprend 4 catégories différentes :

- AC Maastricht I : arrêt cardiaque en l'absence d'une prise en charge médicalisée. Prélèvement d'organes envisageable si mise en place d'une réanimation de qualité dans les 30 minutes suivant l'arrêt cardiaque.
- AC Maastricht II : arrêt cardiaque en présence de secours aptes à pratiquer une réanimation de qualité, sans récupération hémodynamique.
- AC Maastricht III en situation de LAT (dans le cadre de l'obstination déraisonnable) : arrêt cardiaque secondaire à un arrêt des thérapeutiques actives, en raison d'un pronostic défavorable et irréversible.
- AC Maastricht IV : arrêt cardiaque chez un patient au cours d'une procédure de prélèvement d'organes chez un patient en état de mort encéphalique.

Dans ce tableau, la catégorie Maastricht III, intitulée « dans l'attente d'un arrêt cardiaque », fait débat. Cette catégorie concerne des personnes vivantes, qui présentent un « problème neurologique majeur » et dont le pronostic vital est si mauvais que l'on décide d'arrêter tout traitement. L'arrêt cardiaque est alors contrôlé, et le prélèvement d'organes

⁶³ Décret 2005-949 du 2 août 2005, relatif aux conditions de prélèvements des organes, des tissus et des cellules, JORF n° 182 du 6 août 2005.

⁶⁴ Société de réanimation de langue française (SRLF), « Les prélèvements d'organes chez les donneurs à cœur arrêté » *Réanimation*, n° 16, 2007, p.428-435.

planifié. Il se produit après la limitation des traitements vitaux chez des personnes qui ont toutes les « chances » de mourir. Dans son rapport de 2018, l'ABM précise que 271 greffes ont été réalisées à partir d'un prélèvement correspondant à cette catégorie.

La France a adopté toutes ces catégories, et, en dernier lieu, la catégorie III qui donnait pourtant lieu à trop d'ambiguïtés éthiques. En effet, Maastricht III apparaît comme une procédure de prélèvement dans le cadre d'une mort « programmée » avec tous les risques de dérives possibles⁶⁵: quand le cœur ne bat plus efficacement, s'installe une période d'arrêt circulatoire, avant l'arrêt cardiaque définitif. Cet arrêt de la réanimation pendant 5 minutes (délai considéré suffisant pour confirmer la mort sur les trois critères suivants : 1) absence totale de conscience ; 2) absence totale d'activité motrice spontanée ; 3) tracé ECG plat irréversible) est mis à profit pour mettre en place des procédures médicales nécessaires en vue du prélèvement, mais elles sont parfaitement inutiles dans l'intérêt du donneur. On peut alors établir constat de mort cardiaque et le certificat de décès, et reprendre les manœuvres de réanimation pour transférer le donneur potentiel vers le centre spécialisé. Il est aujourd'hui considéré que le prélèvement au décours d'un arrêt cardiaque de type Maastricht III est parfaitement anticipé après une décision de LATA par l'équipe médicale après information de la famille. Il n'y a pas de précipitation ni de confusion. On peut même noter que, dans les pays scandinaves, cette pratique est devenue la principale source de donation pour la greffe pulmonaire.

Mais avant ces constats, on est en droit de penser que ces actes médicaux, invasifs, interviennent alors que le patient n'est pas encore « tout à fait » mort, ni de mort cérébrale, ni d'arrêt cardiaque. Ils anticipent sur la consultation du registre des refus, laquelle n'est autorisée qu'une fois la mort affirmée. Tout se joue en quelques minutes, et cette contraction dans le temps des annonces, informations, examens, interventions chirurgicales, s'avère difficile à vivre tant pour les proches que pour les équipes médicales.

⁶⁵ Sur le plan international, le prélèvement sur des condamnés à mort est interdit, la Chine étant mise à l'index des sociétés savantes pour autoriser cette pratique.

4.1.6 Nouvelles dispositions de la loi Touraine en 2014 concernant le don et la greffe

Jusqu'en 2015, la pratique hospitalière en usage voulait que l'équipe de coordination hospitalière cherche à connaître la volonté du défunt à propos du don de ses organes, et elle consultait d'abord le registre national des refus, déposé à l'Agence de la Biomédecine. Si aucune inscription n'y était déposée, elle demandait aux proches si le défunt était opposé ou non au don de ses organes. A ce sujet, la règle était donc déjà celle du consentement présumé, et le recueil de l'information auprès de la famille était incontournable. Le Dr. Florence Lallement, de la coordination de prélèvement d'organes et de tissus du CHRU de Lille estime que « dans environ 40% des cas, la famille dit que leur proche, de son vivant, était opposé au don et, dans 60% des cas, qu'il y était favorable⁶⁶. » Mais le plus souvent, la famille est dans l'ignorance quant à ce choix, et la question est vécue comme trop douloureuse ou abrupte, dans un contexte de déni d'une mort brutale, presque irréaliste. Parfois, le prélèvement n'est que partiel, à la demande des proches : « ils peuvent être d'accord pour les reins et le foie, mais pas pour le cœur ni pour le poumon, peut-être à cause de la symbolique autour de ces organes », souligne le Dr. Guillaume Strecker, responsable de la coordination du CHRU de Lille⁶⁷. Pour les proches, il y a aussi la question centrale de l'intégrité corporelle, la peur que l'apparence du défunt soit modifiée. Il faut aussi compter sur le sentiment d'injustice ressenti dans un tel moment par certaines familles : « Pourquoi on viendrait aider la médecine, alors qu'elle n'a pas réussi à sauver la personne qu'on aimait ? » Si le désaccord persiste, le prélèvement n'a pas lieu.

Discuté en séance publique le 14 avril 2015, l'amendement des députés Jean-Louis Touraine et Michèle Delaunay cherche à modifier la pratique, afin de développer le nombre de greffes en France. De fait, selon l'Agence de la Biomédecine, 20311 patients étaient inscrits sur une liste d'attente en 2014, en y incluant les patients finalement sortis de la liste durant la même année. Sur la même période, seulement 5357 greffes, tous organes confondus, ont eu lieu. Cette nouvelle loi peut trouver une explication dans le fait qu'environ 32% des prélèvements possibles sont encore refusés, souvent par manque

⁶⁶ P. Bienvault « Des soignants face aux questions des familles sur le don d'organes », *La Croix*, 5 mai 2015, p.13.

⁶⁷ *Op. Cit.*

d'information sur les volontés du défunt. Paradoxalement, il semble que presque 80% des citoyens français sondés seraient favorables à la pratique, et à l'extension du prélèvement d'organes et tissus en vue de transplantation ! « Or, 1% de refus, c'est 100 greffes qui chaque année ne peuvent pas être faites, alors que c'est la vie des patients qui parfois est en jeu », indique Jean-Pierre Scotti⁶⁸, président de la Fondation Greffe de Vie. Il faut savoir qu'« en 2010, 60 000 patients attendaient un organe dans l'ensemble de l'Union Européenne, et que 12 malades meurent tous les jours, faute d'une transplantation⁶⁹. »

Cet amendement à la loi de Santé 2015 prévoit désormais que les médecins transplantateurs pourront, dans certaines conditions, prélever des organes sur une personne décédée sans demander l'avis de la famille. En cas de non-inscription au registre des refus, ils informeront les proches de leur intention de prélever. Cependant, la ministre de la Santé Marisol Touraine avait précisé que, si la famille s'opposait, le don et le prélèvement n'auraient pas lieu.

Avec un taux d'environ 32% de refus, on peut imaginer un certain impact des nouvelles dispositions sur le nombre de greffes : « un rapport parlementaire de 2010 constatait qu'une baisse de 30% à 20% (soit moins 10%) du taux de refus des familles aurait permis de greffer 529 reins supplémentaires au cours d'une année. » Mais, un autre point à considérer semble être la forte disparité régionale face au refus de dons d'organes⁷⁰ : taux d'opposition de 20,4% en Franche-Comté, sous la barre des 27% en Lorraine et en Bretagne⁷¹, autour de 40% en Picardie et en Corse, et culminant en Martinique avec 52,6% de refus ! Olivier Bastien, directeur du département Greffe à l'ABM, s'exprime dans le dossier du quotidien *La Croix* : « On peut penser que les taux de refus sont plus bas dans les zones rurales, où il y a un fort tissu associatif, et où les familles vivent encore relativement unies et se parlent. » Didier Noury, responsable de l'ABM dans

⁶⁸ Cité dans P. Bienvault « Don d'organes, un amendement qui suscite le débat », *La Croix*, 26 mars 2015.

⁶⁹ D. Durand de Bousingen, « Transplantations d'organes en Europe : un plan pour plus de dons », *Le Quotidien du Médecin*, n° 8774, 20 mai 2010.

⁷⁰ P. Bienvault « De fortes disparités régionales face au refus de dons », *La Croix*, 5 mai 2015, p. 14.

⁷¹ Chiffres à rapporter avec le nombre de patients muco dans ces régions, aussi avec le nombre d'adhérents à VLM et la forte implication associative. Cette coïncidence n'est peut-être pas totalement fortuite...

le Grand-Ouest renchérit : « Il y a certes une solidarité forte en Bretagne, qui est une terre de christianisme social... Ce qui compte aussi est le fait que le prélèvement est ancré de longue date dans la culture de beaucoup d'hôpitaux bretons. » C'est une remarque qui pourrait aussi s'appliquer à un autre pays à forte empreinte catholique, l'Espagne⁷². Mais ce succès est aussi à mettre sur le compte des efforts espagnols, depuis vingt à trente ans, pour améliorer l'organisation du système des prélèvements d'organes, « un vrai motif de fierté nationale... avec la professionnalisation des équipes et des coordinateurs, une image positive du don d'organes dans les médias, et l'impact du film de Pedro Almodovar, 'Tout sur ma mère', tourné en 1999⁷³. »

Les avis sont partagés quant à l'application de cette nouvelle disposition : « C'est une bonne chose, car cela permettra de protéger les familles en leur enlevant la douleur supplémentaire que peut constituer ce choix fait à la place du défunt », estime Jean-Pierre Scotti, de la Fondation Greffe de Vie⁷⁴. Mais Pierre Noir, vice-président de la Fédération France-Adot, émet quant à lui de sérieuses réserves : « Cet amendement est inapplicable. On ne peut imaginer mettre les familles devant le fait accompli, et leur annoncer qu'on va prélever l'organe de leur proche sans leur avoir demandé leur avis. »⁷⁵ La vice-présidente de Renaloo exprime elle aussi ses interrogations : « Je crains quand même que le fait de ne pas demander l'avis des familles renforce le sentiment de défiance qui existe dans une partie de la société vis-à-vis de la médecine. Et il ne faudrait pas qu'en voulant bien faire, on déstabilise un système qui repose sur une confiance entre tous les acteurs ». ⁷⁶ Enfin, selon Laurette Gaillard, infirmière au CHRU de Lille, « on ne peut pas écarter ainsi les familles, et s'engager dans une approche totalement utilitariste pour augmenter le nombre de greffes. Et, peut-on imaginer que, demain, on dise aux parents qui ont perdu leur enfant (même jeune adulte) : 'il n'est pas inscrit sur le registre des refus, on va donc lui prélever

⁷² Voir dans ce même chapitre, le paragraphe 4.1 : « La situation préoccupante de la pénurie en France... ».

⁷³ R. Matesanz « En Espagne, notre système est un motif de fierté nationale », *La Croix*, 5 mai 2015, p. 15.

⁷⁴ P. Bienvault « Don d'organes, un amendement qui suscite le débat – témoignage de P. Scotti », *La Croix*, 26 mars 2015.

⁷⁵ P. Bienvault « Don d'organes... témoignage de Pierre Noir » *Op. Cit.*

⁷⁶ *Ibidem.*

ses organes' ? Ce serait d'une violence absolue !⁷⁷ » Le dernier mot quant à ces objections revient au Dr. Florence Lallement, du CHRU de Lille :

Ce don, qu'il soit réalisé ou non au final, va faire partie de l'histoire de la mort de la personne. Et il est impossible de ne pas y associer ses proches. Même si c'est douloureux, cela peut aussi être l'occasion pour la famille de donner du sens à ce geste qui va sauver d'autres vies. Et de redonner une place à la personne qui est partie...

4.2 L'inscription des patients en liste d'attente

Les critères d'inscription sur liste d'attente sont à l'heure actuelle bien codifiés. L'inscription sur liste d'attente constitue un engagement mutuel, auquel souscrivent tant les patients et les parents que les professionnels de santé. Cet engagement implique une information effective des familles et une bonne articulation du suivi entre le CRCM et le centre de transplantation. Les patients vivent dès lors un compte à rebours et un sentiment d'urgence, l'un des critères d'inscription étant une espérance de vie inférieure à 2 ans. La grande majorité des greffes pulmonaires sont réalisées sur des personnes adultes et donc majeures. Celles-ci sont invitées à poser des choix et à prendre des décisions comme patients à part entière. La greffe pulmonaire a totalement modifié la vision d'une mort inexorable pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en phase terminale. Elle contribue à faire accepter une escalade thérapeutique contraignante et souvent difficile psychologiquement. Le suivi pré-greffe est donc particulièrement lourd et nécessite une parfaite harmonisation des pratiques, surtout si l'état de santé du patient se dégrade de façon importante. La seule motivation des patients et des équipes est la perspective de pouvoir bénéficier d'une greffe dans un avenir proche. Cette insuffisance respiratoire chronique demeure la première cause de mortalité dans la mucoviscidose.

L'annonce du nécessaire bilan pré-greffe marque objectivement l'aggravation de la maladie. Le temps de l'annonce est un temps qui peut sembler suspendu, ou alors dérégulé, et la pensée peut se figer sur un « présent infini et inconnu ». Se projeter dans l'avenir peut

⁷⁷ *Ibidem*, p. 14.

devenir difficile. Raphaëlle Farcy-Pauthe, psychologue clinicienne au service de pneumologie de l'hôpital Foch de Suresnes, note que « cette annonce fait effraction dans la vie du patient et peut déclencher un traumatisme psychique passager, un moment de flottement pendant lequel le patient peut se sentir perdu... Chez les parents, elle réactive souvent le traumatisme initial du diagnostic de la mucoviscidose⁷⁸. » Pour d'autres patients, un long délai (jusqu'à 3 ans pour certains) entre l'annonce et l'intervention est apprécié, afin de parcourir psychologiquement le chemin qui mène à la greffe. Des patients ou parents peuvent aussi s'orienter vers un autre centre, chercher un nouvel avis, voire d'autres encore s'engouffrer dans un déni momentané ou plus long. Mais, l'annonce peut aussi être vécue comme une « délivrance », le patient n'ayant plus envie de continuer à vivre « suspendu », dans un état de « survie », et souhaitant passer à autre chose. C'est le cas de Judy, déjà interrogée, qui déclare : « Savoir que je vais passer par la 'case greffe' me rassure, car je sais que sans cela, je vais aller de moins en moins bien, et qu'il ne me restera que deux ans à vivre...⁷⁹ »

Il convient alors d'évaluer les risques d'ordre psychosocial de non-adhésion aux contraintes imposées par le suivi et le traitement post-opératoire. Cette évaluation se fait à l'hôpital, lors du bilan pré-greffe et se compose de différents examens (infectieux, respiratoire, cardiologique, digestif, nutritionnel, osseux, kiné, psychologique, social...) pour faire le point sur l'état général de santé, et vérifier que rien ne s'oppose à l'intervention, notamment des contre-indications absolues qui rendraient la greffe plus dangereuse que l'évolution spontanée de la maladie. « L'information du patient est importante. La décision médicale doit être partagée⁸⁰, car le patient doit bénéficier d'une réhabilitation physique et nutritionnelle pour mieux supporter l'agression qu'est la transplantation », estime le Docteur Virginie Colomb-Jung, directrice médicale de VLM

⁷⁸ R. Farcy-Pauthé « La transplantation pulmonaire, une aventure hors du commun », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 17.

⁷⁹ Judy (patiente), « Savoir que je vais passer par la 'case greffe' me rassure », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p.18.

⁸⁰ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 8.2.4.1 : « La décision médicale partagée (DMP) dans la mucoviscidose ».

d'août 2013 à décembre 2016. C'est aussi le moment de dresser un bilan des droits sociaux avec l'assistance sociale du CRCM.

Les chiffres relatifs aux patients en liste d'attente pour greffe sont assez variables. L'évolution du nombre de malades restant en attente au 1^{er} janvier de chaque année est assez fluctuante, il paraît difficile d'en tirer des conclusions. Par contre le nombre de nouveaux inscrits dans l'année est en progression. Ainsi, en 2017, le nombre de patients en attente de greffe, toutes années confondues, était de 151, dont 95 inscrits cette dernière année. Quant à la répartition des âges, ils s'étalent entre 12 ans et demi et 68 ans pour les inscrits de 2017.

L'évolution intéressante concerne la durée d'attente moyenne avant la transplantation pulmonaire : elle s'est nettement améliorée au fil des ans, de 11,3 mois entre 1999 et 2002 à 2,7 mois entre 2010 et 2013. Ainsi, en 2019, 63% des candidats à une greffe ont été opérés trois mois après leur inscription en liste d'attente (80% six mois après, et 88% un an après⁸¹). Il faut néanmoins nuancer cette nouvelle donnée selon les régions : certains patients s'interrogent sur les différences de durée d'attente d'un centre à l'autre, ce que n'a pas manqué de souligner Martine Aubry dans sa conférence de presse⁸².

Quant aux patients en attente décédés dans l'année, leur nombre chute régulièrement : de 30 en 2008 à 17 en 2013, jusqu'à 3 en 2017 ! Le pourcentage de décès parmi les inscrits baisse donc également, de 7,2% à 3,4% entre 2009 et 2013. Il faut également préciser que, chaque année, de 1% à 4% des patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire décèdent d'une dysfonction chronique du greffon pulmonaire, nommée communément CLAD⁸³. Elle survient dans la moitié des cas à 5 ans après la greffe. « Les spécialistes imaginent que les agressions continues contre l'épithélium bronchique (infections, réactions immunitaires, pollution...) maintiennent un contexte inflammatoire,

⁸¹ ABM, *Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France*, Tableau PCP6b, « Evolution sur les trois premières années du devenir des malades inscrits pour la première fois en liste d'attente pulmonaire en 2016 », La Plaine-St-Denis, 2019.

⁸² M. Aubry, Conférence de Presse à l'Etablissement Français des Greffes, Paris, 22 juin 2000.

⁸³ CLAD : *Chronic Lung Allograft Dysfunction*

et provoquent un processus de réparation aberrant qui se traduit par une obstruction des bronches par un tissu fibreux⁸⁴. » Les chercheurs n'ont pas, à ce jour, trouvé de solutions satisfaisantes pour enrayer ce phénomène de CLAD. L'étude COLT devrait aider à identifier des marqueurs biologiques permettant un diagnostic plus précoce du rejet et une meilleure prise en charge. La MMP-9 plasmatique⁸⁵, entre autres, peut permettre un diagnostic de CLAD douze mois avant son survenue. De même, les lymphocytes T régulateurs mémoires et les lymphocytes B transitionnels seraient prédictifs de la survenue du CLAD⁸⁶. En plus des marqueurs biologiques, il faut aussi considérer le rôle de l'exposition aux polluants dans cette dysfonction.

Tableau n° 12. L'évolution de la durée d'attente avant une greffe pulmonaire:

Groupes d'années	1999-2002	2003-2006	2007-2009	2010-2013	2015-2017
Durée d'attente d'une greffe	11,3 mois	5 mois	4,4 mois	2,7 mois	2,4 mois

⁸⁴ Ce qui entraîne une fibrose. Voir in *Revue Sciences et Avenir*, n° 836, octobre 2016, cahier partenaire, p.84.

⁸⁵ MMP-9 : métallo-peptidase matricielle 9, classe d'enzymes impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire.

⁸⁶ A. Magnan « La dysfonction chronique du greffon à la lumière de COLT et de SYSCLAD », DHU Médecine Personnalisée des maladies chroniques, Institut du Thorax de Nantes, Inserm 1087/CNRS 6291, présentation PPT à la journée « Transplantation et Mucoviscidose » du 16 novembre 2016, slide n° 7.

Tableau n° 13. Caractéristiques des greffes pulmonaires, toutes pathologies confondues, entre 2009 et 2017 :

Années	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nouveaux inscrits en liste d'attente	274	272	324	334	377 (+ 35% depuis 2008)	362	382	360 (98 CF)	424 (95 CF)	419
Patients en attente au 1 ^{er} janvier de chaque année	174	179	166	147	127	167	156	160	110	126 (139 en 2019)
Nombre de greffes pulmonaires	231	244	312	322	298	327 (85 CF)	345	371 (101 CF)	378 (98 CF)	373 383 en 2019)
Patients décédés dans l'année	28	21	18	16	17	29	15	12	16	14
TP/pmh					4,5	4,9	5,2	5,6	5,6	5,5

(CF = mucoviscidose) (TP/pmh = nombre de greffes pulmonaires par million d'habitants)

Tableau n° 14 : Statut des patients en liste d'attente (L.A.) en 2017

	% à 3 mois	% à 6 mois	% à 12 mois	% à 18 mois	% à 24 mois
Toujours en L.A.	45,7 %	29,7 %	12,6 %	5,3 %	2 %
Greffés	50,7 %	65,5 %	81,8 %	88 %	91 %
Décédés en L.A.	2,8 %	2,8 %	NC	NC	NC

4.3 La situation des transplantations pulmonaires en chiffres

Les données extraites du registre CRISTAL illustrent de grandes difficultés quant à l'évolution de l'activité de greffe pulmonaire entre 1990 et 2000⁸⁷. On retiendra surtout les chiffres suivants : de 64 greffes de poumon en 1997 à 76 greffes en 2003 (toutes pathologies confondues), l'activité semble stagner, et les raisons avancées sont déjà une organisation hospitalière sous-optimale, des financements à sécuriser et une visibilité à renforcer. A partir de 2004, c'est un bond en avant, qui ne se démentira pas jusqu'à nos jours, comme l'illustrent les tableaux qui suivent ci-dessous :

⁸⁷ Agence de la Biomédecine « Tableau PCP18. Evolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire », *Application Internet Cristal*, mars 2017.

Tableau n° 15 : Evolution du nombre de greffes pulmonaires bilatérales dans le monde chez les adultes, entre 1988 et 2017 (toutes pathologies confondues)

1988	1990	1994	2000	2004	2009	2014	2016	2017
69	386	1160	1637	2142	3186	4008	4567	4445

(Chiffres tirés du Rapport ISHLT de 2019⁸⁸)

Tableau n° 16 : Evolution du nombre de greffes pulmonaires en France entre 1997 et 2018

	1997	1998	2000	2002	2003	2004	2005	2007	2009
Grefe pulmonaire bilatérale	44	52	38	54	61	98	118	154	175
Pulmonaire unilatérale	19	36	32	35	15	47	66	49	56
TOTAL	64	89	70	89	76	145	184	203	231

(Les totaux ne prennent pas en compte les rares greffes avec donneurs vivants (de 0 à 2 entre 1997 et 2004))

(Suite du tableau précédent n° 16 – années suivantes)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Grefe pulmonaire bilatérale	184	230	264	252	288	305	330	340	338
Pulmonaire unilatérale	60	82	58	47	39	40	41	38	35
TOTAL	244	312	322	299	327	345	371	378	373

(Agence de la Biomédecine « Tableau PCP18. Evolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire », *Application Internet Cristal*, mars 2019)

⁸⁸ ISHLT, « Lung Transplantation – Adult Recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1066.

Parmi ces greffes, la majorité concerne les deux poumons (transplantation bilatérale), mais on trouve encore des greffes pulmonaires unilatérales, en proportion assez fréquentes avant l'an 2000, moins par la suite. Pour les transplantations pulmonaires seules, on peut compter 4597 greffés depuis la première transplantation pulmonaire en France (en 1987) jusqu'en 2017 (toutes pathologies). Au 31 décembre 2018, on comptait 2421 porteurs d'un greffon pulmonaire fonctionnel.

Quant à la transplantation cardio-pulmonaire, l'expérience cumulée globale française se résume ainsi : 887 greffés depuis la première transplantation cœur-poumons (en 1982), également jusqu'en 2017. Au 31 décembre de cette même année, il y avait 169 porteurs d'un greffon cardio-pulmonaire. Même s'il est un peu ancien, le commentaire suivant de l'équipe de l'ABM illustre bien une situation quelque peu paradoxale :

Plus de 700 patients muco adultes (20% des patients adultes) sont aujourd'hui greffés pulmonaires, environ 150 sont en attente de greffe au 1^{er} janvier de chaque année depuis 2010, avec environ 100 nouvelles inscriptions sur liste par an. Par rapport aux années 2011-2013, on observe une stabilisation, et même une réduction de 10% de l'incidence de la transplantation pulmonaire pour mucoviscidose. Est-ce une bonne ou une mauvaise nouvelle ? Après un surcroît d'activité induit par les avancées qu'ont représenté la « super-urgence », l'accès aux donneurs à critères élargis, l'avènement des techniques de reconditionnement ex vivo, la greffe pulmonaire a-t-elle atteint sa « vitesse de croisière »⁸⁹ ?

En l'an 2000, le nombre de greffes pulmonaires réalisées en France atteignait 1,5 pmh⁹⁰. Il demeurait l'un des niveaux les plus bas d'Europe : 1,9 pmh en Allemagne, 3,5 pmh en Espagne, voire presque 9 pmh en Belgique⁹¹... Si, en l'an 2000, on envisageait d'atteindre dans les dix années suivantes un taux annuel entre 2,5 à 3 greffes pulmonaires pmh, c'est 150 à 180 greffes par an qu'il fallait donc réaliser, ce qui va effectivement être atteint, avec un ratio de 3,8 greffes pmh. Cela illustre bien, selon Marc Stern, que « à partir

⁸⁹ Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données – Année 2015, éditorial, p. 3.

⁹⁰ pmh : par million d'habitants.

⁹¹ Etablissement Français des Greffes, données de l'année 2000. On peut aussi citer les États-Unis, avec 5 pmh, et l'Australie, avec 9 pmh greffes pulmonaires (toutes pathologies confondues).

du moment où l'on a des donneurs, et que l'on utilise les greffons, ça marche⁹² ! » Entre 2012 et 2014, on peut remarquer une stabilisation du nombre total de transplantations pulmonaires, suivie d'une reprise à partir de 2015 : on peut y remarquer l'amorce des greffes à critères élargis, passant de 25% en 2011 à 50% en 2016⁹³.

Finalement, après une période de vraie difficulté au début de ces années 2000 (en 2001, parmi les 16 centres ayant une autorisation de transplantation pulmonaire, seulement 12 centres en ont réalisé, (et seuls 5 centres ont pratiqué 10 transplantations et plus), l'activité de greffe pulmonaire a connu un sursaut sensible, passant d'environ 150 patients greffés en 2003 à environ 230 en 2009. Entre autres explications, on peut imaginer l'augmentation de la population muco parvenue à l'âge adulte, donc davantage accessible à la greffe, avec de nouveaux besoins dans ce domaine. L'action associative⁹⁴ s'en est vraisemblablement trouvée renforcée, tenant compte d'une population directement concernée, et du moins pour certains, très motivée par la perspective de la greffe. VLM s'est fait le relais de cet enthousiasme porté par de jeunes adultes responsables, désireux d'éviter à tout prix les complications d'une fin de vie particulièrement redoutable. C'est sans doute ce qui explique ses nombreuses interventions thématiques sur le sujet depuis une vingtaine d'années. Cet engagement associatif est reconnu par de nombreux spécialistes parmi les pneumologues et les équipes de transplantation, avec la reconnaissance d'une certaine expertise sur la question.

4.3.1 Les centres de transplantation

Le prélèvement d'organes et de tissus est une activité encadrée sur le plan réglementaire, par les lois de Bioéthique de 1994 et ses textes d'applications. Les prélèvements d'organes ne peuvent être effectués que dans des établissements de santé⁹⁵. Ces établissements de santé, publics ou privés, doivent obtenir des Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH) une autorisation de prélèvement.

⁹² Entretien avec Marc Stern, le 27 avril 2017, au siège de VLM.

⁹³ Chiffres fournis par Marc Stern dans l'entretien avec Marc Stern, *Op. Cit.*

⁹⁴ Voir dans le cinquième chapitre, le paragraphe 1.2.

⁹⁵ Code la Santé Publique, art. L.1233-1 et L.1242-1.

Pour rappel, les étapes du parcours de soins du patient greffé sont les suivantes,

a. la pré-inscription sur la liste d'attente nationale de greffe, ou l'inscription avec un donneur vivant potentiel. Le patient atteint de mucoviscidose, et pressenti pour une greffe, est placé en attente sur une liste tenue par l'équipe de greffe. La période d'attente, de durée inconnue, est une période de préparation à la greffe. Le suivi se fait en consultation, alternativement au CRCM et au centre de transplantation. Ces liens entre professionnels, qui doivent se dérouler en toute transparence, sont l'un des garants de la meilleure réussite possible de l'intervention. Il convient de distinguer cette mise sur liste d'attente de l'adressage à un des neuf centres de transplantation, dans lequel on s'attache à déterminer l'indication ou non d'une greffe et la recherche d'une éventuelle contraindication.

b. l'inscription⁹⁶ ;

c. la convocation téléphonique ;

d. la logistique nécessaire à l'arrivée du greffon dans de bonnes conditions de sécurité (acceptation du greffon, prélèvement, transport...) ;

e. la greffe⁹⁷ ;

f. le suivi post-greffe⁹⁸. Les liens entre professionnels devront perdurer après l'intervention, pour assurer l'évaluation et le suivi médical post-opératoire.

La disponibilité d'un donneur potentiel est signalée au service de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine par l'équipe de coordination de prélèvement de l'établissement autorisé. Le signalement porte sur les caractéristiques du donneur : âge, sexe, poids, pathologies etc. y compris son bilan sérologique (VHB, VHC, VIH...). Il porte également sur la qualification des différents organes (taille, qualité, examens spécifiques). La réalisation d'un dossier médical informatisé (Cristal donneur) est faite par la coordination hospitalière de prélèvement. Ce dossier est vérifié et analysé par le SRA interrégional du donneur et sert de support à la prise de décision des médecins greffeurs.

⁹⁶ Voir dans ce deuxième chapitre, le paragraphe 4.2.

⁹⁷ Voir dans ce deuxième chapitre, le paragraphe 4.5.

⁹⁸ Voir dans ce deuxième chapitre, le paragraphe 5.3.5.

Le pôle national de répartition des greffons (PNRG) de l'Agence de la biomédecine informé par le SRA propose chaque organe ; en moyenne 4 organes sont prélevés par donneur après validation par l'équipe du SRA. La procédure d'évaluation et de compatibilité donneur/receveur aboutit à des propositions de foie, de reins, éventuellement de cœur, de poumons, plus rarement pancréas et intestin compte tenu des délais. Le médecin de l'équipe de greffe est un senior qualifié pour juger de l'adéquation de la répartition faite par le PNRG en fonction du bénéfice-risque attendu pour son /ses receveurs. L'équipe de coordination de prélèvement de l'hôpital organise les prélèvements et le transport des greffons vers l'hôpital du ou des receveurs, en lien avec la ou les équipes à qui l'Agence de la biomédecine a attribué les greffons.

En 2018, on compte en France environ 12 centres de transplantation pulmonaire, et parmi eux, 7 centres plus actifs pour la mucoviscidose, qui font d'ailleurs l'essentiel de l'activité en matière de greffe.

4.3.2 L'Agence de la Biomédecine (ABM) -

L'organisation du prélèvement et de la greffe d'organes en France reposait initialement sur ce qui s'appelait l'Etablissement Français des Greffes (EFG) : c'était un établissement public de l'État, sous tutelle du Ministère de la santé, institué en 1994.

L'EFG a succédé à l'association à but non lucratif « France-Transplant », créée en 1969 par le Professeur Jean Dausset et reconnue d'utilité publique en 1978. En 1991, elle comptait une équipe de 7 personnes, avec un budget de 7 millions de francs⁹⁹. L'association assurait l'inscription des patients sur la liste nationale, ainsi que sa mise à jour, la coordination et la logistique de prélèvement et de la greffe, et, après greffe, la mise à jour du Registre National des transplantations¹⁰⁰.

⁹⁹ L'association France-Transplant existe toujours, mais ne gère plus la distribution des organes prélevés sur des personnes décédées.

¹⁰⁰ Arrêté du 24 septembre 1990 relatif à l'organisation de l'activité de la greffe d'éléments du corps humain, par établissement et par unité (JOFR du 25 septembre 1990, n° 11610).

La création de l'EFG a donc traduit l'engagement de l'État dans une activité sensible, en développement et impliquant un grand nombre de professionnels de santé. L'expertise reconnue du Dr. Bernard Loty¹⁰¹ a poussé ce dernier à jouer un rôle déterminant auprès de l'Etablissement Français des Greffes depuis sa création. L'organisation des greffes en France doit beaucoup à ce médecin précurseur pendant plus de quinze ans, et notamment le développement de la transplantation pulmonaire.

L'ABM a pris le relais de l'EFG en 2004 ; c'est une agence publique nationale de l'État créée par la loi de bioéthique de cette même année, et toujours placée sous la tutelle du Ministère de la Santé. L'Agence exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines. Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions. En matière de prélèvement et de greffe d'organes, l'ABM gère la liste nationale d'attente de greffe : pour bénéficier d'une greffe d'organe, tout patient, résidant ou non résidant sur le territoire national doit être inscrit sur la liste nationale d'attente. L'ABM gère coordonne les prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons en France et à l'international : les règles édictées dans un arrêté de 1996 prennent en compte des critères médicaux, d'appariement, de délai d'ischémie et elles tendent à assurer une égalité entre tous les receveurs, en respectant les situations d'urgences et les difficultés d'accès à la greffe.

L'ABM assure l'évaluation et les résultats des activités médicales qu'elle encadre ; la greffe est une activité coûteuse et les greffons sont rares, les résultats des greffes doivent donc être régulièrement évalués. Elle est également chargée de promouvoir et développer

¹⁰¹ Bernard Loty (1953-2010), titulaire d'un DEA en génie biologique et médical, chirurgien en orthopédie à l'hôpital Cochin et expert en conservation des tissus osseux, dirige en 1999 le département scientifique et médical de l'EFG. En 2005, année, il est nommé adjoint à la directrice générale de l'ABM, et il préside le groupe sur la transplantation d'organes au Conseil de l'Europe. « Il a contribué, par sa ténacité et son côté visionnaire à construire l'Etablissement français des Greffes puis l'Agence de la biomédecine et à permettre de développer la greffe en France » (communiqué de presse d'Emmanuelle Prada-Bordenave, directrice générale de l'ABM, le 22 mai 2012).

l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules, tant auprès des professionnels de santé que du grand public. Enfin, elle gère le Registre National des Refus (RNR), en cas de sollicitation par des particuliers concernés.

L'organisation territoriale de l'ABM est répartie entre une unité de régulation nationale en charge de la Liste Nationale d'Attente (LNA), du Registre National des Refus (RNR) et de la régulation nationale avec six Services de Régulation et d'Appui (SRA) inter-régionaux, chargés d'appliquer localement les missions de l'ABM. Les SRA ont un rôle opérationnel : aide et appui aux équipes médicales et paramédicales des établissements de santé dans la prise en charge des donneurs, dans la logistique du prélèvement, pour la formation des personnels de santé. Les SRA assurent l'attribution et la répartition des greffons 24h / 24 – 365 jours / an dans le respect des règles, saisissent et contrôlent les données concernant le prélèvement et la greffe dans le système d'information.

L'ABM soutient un projet de recherche en transplantation pulmonaire très prometteur, sous la responsabilité du Dr. Raphaël Porcher : « L'évaluation du bénéfice de la transplantation pulmonaire sur la survie, et les facteurs associés à ce bénéfice ». Trois pathologies sont évaluées, dont la mucoviscidose. Depuis le début de la crise de la Covid 19, l'ABM a monté un groupe de réflexion autour de la reprise de la greffe, avec de nombreuses associations représentées. Seule l'association Grégory Lemarchal a rejoint tardivement ce groupe. Les comptes rendus de réunion de ce groupe ne parlent pratiquement pas de greffe pulmonaire.

4.3.3 La prise en charge globale par les spécialistes, et le soutien associatif

VLM se considère comme un facilitateur de la proposition de greffe pulmonaire bilatérale. Elle est donc amenée à suivre un modèle de prise en charge pluridisciplinaire, face à une intervention lourde, mais pleine d'espoirs. Le Dr. Marc Stern le proclame : « Un projet de transplantation se fonde à la fois sur l'engagement, sur le désir du patient et sur

celui de l'équipe de soins. Il faut agir ensemble !¹⁰² ». Adhérer à ce projet requiert du temps, ainsi qu'un cheminement à parcourir, commençant avec le bilan pré-greffe¹⁰³.

Il convient donc de resituer l'intérêt éthique de la pluridisciplinarité affichée, et de saisir comment cette pratique est encouragée par VLM. La pluridisciplinarité permet de juxtaposer les expertises, et de faire participer chacun sans confusion des disciplines. La synthèse, toujours nécessaire, est tournée vers la décision la plus consensuelle possible. Face à des situations complexes, une nécessité apparaît, celle de franchir les frontières des savoirs et des pratiques pour étudier une situation. On apprend ainsi les uns des autres, en construisant des savoirs ouverts, des compétences complexes partagées. Cependant, le risque de dépassement ou de confusion des rôles existe toujours. Le consensus vaut mieux qu'une décision arbitraire, mais ne garantit pas la nature éthique de la discussion et de la décision ; il reste toujours une part irréductible d'incertitude. L'idéal est évidemment d'aboutir à une décision qui ait un sens pour tous.

La place des personnels paramédicaux est primordiale dans ce schéma, elle s'organise autour d'une triple compétence : technique, organisationnelle et relationnelle. Ce sont d'abord eux qui portent le souci de la continuité des soins : présence 24/24 et responsabilité du suivi dans la durée. Ils sont les garants de l'expérience concrète de la temporalité : ils assistent à la transformation du corps dans le temps, et ils sont confrontés au corps du patient au plus près, d'où l'importance du toucher et de l'haptonomie, un savoir intuitif souvent difficile à traduire en mots. Ils sont exercés à la sensibilité aux réactions et sentiments d'autrui. Enfin, leur fonction de liaison-médiation entre les différents acteurs n'est pas négligeable : « ils partagent le souci épuisant d'harmoniser le bien-être de tous dans le cadre d'une réflexion éthique pluridisciplinaire ; on peut les considérer comme les sentinelles de l'éthique¹⁰⁴ ». La pluridisciplinarité se nourrissant de dialogue, on peut citer Hannah Arendt pour en souligner l'importance et l'urgence :

¹⁰² M. Stern « L'avant-greffe, un parcours au long cours », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 17.

¹⁰³ Voir dans ce deuxième chapitre, le paragraphe 5.1 : « Avant la transplantation... ».

¹⁰⁴ D. Jacquemin « Interdisciplinarité : spécificité du rôle infirmier et regard de l'infirmière dans l'interdisciplinarité en soins palliatifs », *Médecine Palliative*, n° 8, 2009, p. 72-77.

Car le monde n'est pas humain pour avoir été fait par des hommes, il ne devient pas humain parce que la voix humaine y résonne, mais seulement parce qu'il est devenu objet de dialogue. Quelque intensément que les choses du monde nous affectent, quelque profondément qu'elles puissent nous émouvoir et nous stimuler, elles ne deviennent humaines pour nous qu'au moment où nous pouvons en débattre avec nos semblables¹⁰⁵.

VLM a vite compris l'importance de cette pluridisciplinarité, ce qui s'est manifesté par son engagement sans faille, aux côtés de la SFM, dans la création des CRCM¹⁰⁶. Parmi les professions engagées dans la chaîne de transplantation pulmonaire, on trouve de nombreux membres du personnel paramédical : ce sont les kinésithérapeutes, diététicienne, psychologue, assistante social, qui agissent de façon pluridisciplinaire. Ils interviennent tant dans les CRCM que dans les centres de transplantation, et ils complètent le savoir-faire opérationnel des chirurgiens-transplanteurs, pneumologues, cadres de santé et infirmières en bloc, puis en service de réanimation et en soins de suite. Les spécificités de ces corps de métiers paramédicaux sont décrites en annexe de ce travail¹⁰⁷.

5. La pratique de la transplantation pulmonaire

5.1 Avant la transplantation

Suite à une éligibilité à la transplantation pulmonaire, la poursuite de l'oxygénothérapie est nécessaire et il convient de recourir aux bilans pré-greffe réguliers en milieu hospitalier. Le délai qui sépare de la greffe doit permettre de prendre du poids. Or, un poids trop faible est une cause de possible non-greffe ! Mais la maladie empêche l'absorption correcte des aliments. Pour compenser les carences nutritives, il faut manger bien davantage que les 2500 calories/jour d'un sujet sain, absorber des gélules d'enzymes

¹⁰⁵ H. Arendt, *Vies politiques*, traduction Cassin et Lévy, Gallimard, 1986, p.34-35

¹⁰⁶ Voir dans le premier chapitre, le paragraphe 2.9 : « Le suivi en CRCM ».

¹⁰⁷ Voir en annexe n° 8 : « La prise en charge paramédicale et pluridisciplinaire »

digestives, des vitamines, des compléments alimentaires et bien-sûr des antibiotiques par voie orale (jusqu'à 25 comprimés/jour)¹⁰⁸, sans compter les nébulisations d'aérosolthérapie.

5.1.1 Des questions et une possible résignation... en vue d'une décision

Le moment où la greffe apparaît comme nécessaire peut susciter inévitablement des peurs, des questionnements qui sont bien naturels, y compris pour les proches. Parfois, une certaine résignation s'installe, comme l'illustre le témoignage saisissant de Maeva, dans « La Lettre aux Adultes » de l'été 2015 :

En décembre 2012, j'ai fait une exacerbation très grave, j'étais devenue une loque, je ne pouvais plus respirer, ni manger, je vomissais constamment, j'ai perdu beaucoup de poids, je n'arrivais plus à marcher car je n'avais plus de muscles, et je n'arrivais plus à respirer, ni à prendre mes médicaments, ni à me laver ou aller aux WC, les gestes de la vie quotidienne étaient un vrai supplice et je ne pouvais les effectuer... J'ai atterri à l'hôpital, le médecin m'a annoncé qu'il me restait deux mois à vivre et que j'avais besoin d'une greffe pulmonaire. J'avais 19% de VEMS et pesais 40kg. J'ai été d'accord pour cette lourde opération car je n'avais plus rien à perdre, soit je me laissais mourir, soit je tentais le tout pour le tout¹⁰⁹.

On peut être surpris par l'annonce un peu sèche du délai d'espérance de vie, mais cela a le mérite d'entraîner une décision thérapeutique relevant de l'urgence. Il s'agit bien de « l'opération de la dernière chance »...

Un autre patient greffé à l'âge de 34 ans en 2008, Jean-Philippe, décrit minutieusement les soins précédant la greffe : l'oxygène, délivré par sonde nasale la nuit, puis sur 12 à 15 heures par jour ; ensuite, la ventilation non invasive (VNI), la poursuite de

¹⁰⁸ On peut aussi noter le possible recours à la gastrostomie, aux nutritons hypercalorique ou hyper-protidique, avec des préparations injectées directement dans l'estomac par sonde nasogastrique ou sonde de gastrostomie.

¹⁰⁹ M. Rodrigues « La greffe dans tous ses états - Je ne voulais pas que la muco ait raison de moi », *La Lettre aux Adultes*, n°68, été 2015, p. 24.

l'aérosolthérapie, l'augmentation de la durée des cures d'antibiothérapie intraveineuse, l'augmentation du nombre des séances de kinésithérapie...¹¹⁰

5.1.2 Les douleurs

Les douleurs persistantes apparaissent également comme un signe d'appel : il y a quelques dizaines d'années, lorsque le diagnostic de la mucoviscidose n'était encore pas très assuré, les patients atteints mais non-diagnostiqués pouvaient souffrir de douleurs gastriques récurrentes, de crampes digestives après chaque repas, et d'occlusions intestinales douloureuses. Les douleurs constituaient le quotidien des malades, que ce soit au niveau respiratoire ou pancréatique. Les traitements censés soigner pourvoyaient eux aussi leur lot de souffrances : ponctions de sinus, lavages de bronches sous légère anesthésie avec un matériel inadapté, et souvent, pas d'administration d'antibiotiques. Il a fallu attendre l'année 1999 et la mise sur le marché de la Tobramycine (Tobi®), seul véritable antibiotique efficace pour faciliter la fluidification et l'expectoration de mucus.

Avant la greffe, on estime que deux patients sur trois présentent des douleurs de différents ordres : abdominales, dorsales (surtout en cas d'ostéoporose), thoraciques (aggravées par la toux), articulaires, ou céphaliques. On peut également y ajouter une composante d'anxiété et de stress : si une douleur peut entraîner une angoisse, de même le stress et l'anxiété peuvent encore aggraver ces douleurs. Le traitement médicamenteux pré-greffe est souvent à base d'antalgiques mineurs (paracétamol...), pas forcément très efficaces malheureusement. On retrouve ces douleurs, qu'elles soient aiguës ou chroniques, juste après la greffe, et aussi dans les premiers mois qui suivent l'intervention.

5.1.3 Le soutien psychologique, un pont entre les périodes pré-greffe et post-greffe

La rencontre d'une équipe psychologique semble primordiale en amont de la greffe, et il paraît tout aussi important pour le patient de cerner avec elle où il en est de ses projets futurs, ceux relatifs à l'après-greffe. La question à se poser consiste à savoir si l'idée de la greffe est source de mobilisation du désir, ou pas encore (dans un temps plus large, allant

¹¹⁰ J.-P. Duplaix « Avant et après la greffe, quels soins ? », *Vaincre*, n° 123, novembre 2009, p. 27.

de l'immédiat à celui de l'après-greffe). Il s'agit de bien prendre conscience du sens que la greffe a pour le patient : pourquoi et pour qui a t'il (elle) envie de vivre plus longtemps ?

Réfléchir à ce que l'on a envie de faire après la greffe s'anticipe également longtemps à l'avance et l'on voit donc que les passerelles sont nombreuses entre la période qui précède la transplantation et celle qui la prolonge ! Plutôt que de s'inquiéter du temps qui passe dans l'attente de la greffe, celui-ci peut devenir un allié précieux, en élaborant un projet de vie : reprise d'études, changement de situation professionnelle, déménagement de domicile... Il convient aussi de prévoir les modifications familiales et sociales que cela peut occasionner... sans oublier l'aspect financier : cessation d'activité professionnelle, diminution des revenus, frais de déplacements, suspension d'allocations...

La présence du psychologue bien après la greffe peut à cet égard se révéler bénéfique, dans le cadre d'un suivi cohérent entre l'annonce de la mise sur liste d'attente et la rééducation post-opératoire. Ainsi que l'exprime Cécile Hyvert, psychologue au CRCM de Lille, lors de la Rencontre Nationale des Patients Adultes en 2006, « la greffe est comme un pont entre deux paysages. C'est un voyage que l'on réussit d'autant mieux si on le prépare¹¹¹. »

VLM peut jouer un rôle important dans cet accompagnement psychologique : selon Karen Lebourg, patiente de 27 ans en 2013, « aujourd'hui, les psychologues peuvent épauler les patients avant la greffe, notamment sous l'impulsion de l'association. » Karen peut d'autant plus en témoigner qu'aucun suivi psychologique n'avait été proposé lors de ses hospitalisations annuelles au CRCM de Giens (Var), ceci avant sa greffe qui s'est déroulée en 2004. C'est d'ailleurs ce qui l'a sans doute poussée à effectuer plus tard des études de psychologie : « Ce choix d'orientation vient sans doute du fait que j'ai moi-même manqué d'un accompagnement avant la greffe. Mon parcours m'a guidée vers les autres. »¹¹²

¹¹¹ C. Hyvert « Préparation et accompagnement à la greffe », *La Lettre aux Adultes*, n°54, hiver 2006-2007, p. 23.

¹¹² K. Lebourg « Le début d'une nouvelle vie », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 24.

5.2 Les techniques utilisées

Avant de procéder à une présentation des techniques de transplantation, il importe peut-être de rappeler que la médecine est d'abord vouée à soigner des personnes, et non seulement des maladies, aussi graves soient-elles. Dans une perspective éthique, il est bon de se souvenir que l'acte technique, aussi exceptionnel soit-il, a peu de valeur en soi. On peut aussi se pencher sur les questions relatives à la téléologie des techniques employées dans le cadre des transplantations, à savoir mieux appréhender la finalité et les rapports entre les moyens et les fins.

On peut d'abord interroger la question utilitariste propre aux techniques préconisées, à savoir les possibles dérives qui pourraient mener de ce qui est utile (voire indispensable) à ce qui est moral : par exemple, le corps peut-il être considéré comme une réserve permanente d'organes ? Ces derniers peuvent-ils être traités comme objet de recherche ? Peut aussi se poser la question de la réification des organes, dans l'intérêt d'autres patients à greffer, etc.¹¹³ Autant de points qui peuvent rejoindre la conception solidariste du corps des citoyens (et donc des patients), avec une certaine appropriation du corps des individus au nom du bien commun, du progrès et de la solidarité¹¹⁴.

On peut aussi observer les discours scientifiques autour de la transplantation, souvent teintés d'une conception mécaniste du corps, pouvant mener à une dualité corps/âme. Pour Hans Jonas, le prélèvement sur personne décédée serait un retour au dualisme d'inspiration cartésienne, car la mort cérébrale amène à considérer le cerveau comme le lieu de l'âme, et pour lui, cela reste une erreur de séparer corps et esprit. Quoiqu'il en soit, on observe un plus large consensus quant aux questions portant sur la transplantation et les techniques employés, que sur le prélèvement en amont.

5.2.1 Des transplantations associées et simultanées

La greffe pulmonaire entraîne un rétablissement presque complet des capacités respiratoires, une rémission totale des symptômes d'obstruction et d'expectoration, et,

¹¹³ Ecole Nationale de la Santé Publique (ENSP), *Le corps, objet ou sujet des soins ?*, Editions de l'EHESP, 2003.

¹¹⁴ Conception développée par Léon Bourgeois (entre autres) pendant la troisième République

pourrait-on dire, une « guérison » de la pathologie pulmonaire. Les témoignages sont nombreux quant à la satisfaction des patients transplantés de retrouver « un nouveau souffle », une nouvelle façon de respirer « à pleins poumons » et de profiter de la vie ! Mais il est quelque peu illusoire de se croire complètement tiré d'affaire, et « sauvé » tout simplement... La mucoviscidose se présentant comme une maladie polymorphe, elle touche plusieurs organes, qui sont toujours en place après la transplantation pulmonaire : c'est le cas du pancréas et du foie, entre autres etc. Il convient de poursuivre les soins, et d'envisager parfois d'autres greffes pour ces organes atteints par le dysfonctionnement de la protéine CFTR. La transplantation pulmonaire n'offre donc pas une guérison complète de la mucoviscidose et de l'ensemble de ses symptômes.

Il peut se produire que l'état de santé d'un patient nécessite plusieurs transplantations simultanées. Dans ce cas, on choisit un donneur unique pour l'ensemble des organes greffés (poumons, cœur, pancréas, foie), afin d'obtenir une meilleure tolérance des greffons. La greffe du foie répond à un tableau d'insuffisance hépatique irréversible. Celle du bloc cœur-poumon se pratique dans de rares cas, uniquement s'il existe une atteinte cardiaque associée, comme l'hypertension artérielle pulmonaire¹¹⁵. Dans le cas du pancréas, il s'agit plutôt d'inclure des îlots de Langerhans pour pallier le déficit fonctionnel de sécrétion d'insuline par cet organe. La greffe complète du pancréas est actuellement évitée, car l'intervention chirurgicale reste un geste lourd qui n'est pas sans risque. En cas d'atteinte exocrine du pancréas (manque d'enzymes pancréatiques), la prise d'extraits pancréatiques, comme le Créon®, supplée généralement bien la malabsorption des graisses. En cas d'atteinte endocrine (manque d'insuline responsable du diabète), la prise d'insuline se révèle moins invasive que l'administration d'immunosuppresseurs oraux.

Quant à la greffe rénale, elle peut se pratiquer ultérieurement, à la suite d'une première greffe pulmonaire, avec un donneur différent : le traitement immunosuppresseur reste le même, quels que soient les organes greffés, et on n'augmente pas les quantités de médicaments anti-rejets. Le diabète, pathologie fréquente dans le cadre de la

¹¹⁵ Selon le Dr. Marc Stern, l'hypertension pulmonaire est une conséquence rare de l'atteinte pulmonaire et ne justifie que très rarement d'un remplacement cardiaque ; preuve en est actuellement l'absence de greffe cardiopulmonaire dans la mucoviscidose.

mucoviscidose¹¹⁶, et souvent associée à la prise de corticoïdes, est à l'origine d'un certain nombre de dysfonctionnements rénaux, eux-mêmes mis en évidence par une biopsie rénale. Il paraît évident que la cortisone des premiers temps post-greffe perturbe quelque peu les essais d'équilibration du diabète et de l'hémoglobine glyquée (HbA1C). Même si les connaissances scientifiques à propos du diabète, dans le cadre de la mucoviscidose, se sont largement accrues depuis quinze ans, il est souvent nécessaire d'envisager une greffe rénale après la greffe pulmonaire bilatérale.

5.2.2 Le temps de la transplantation pulmonaire

Une fois le greffon pulmonaire parvenu au centre de transplantation, des équipes spécialement formées et expérimentées interviennent pour l'intervention de remplacement. Lorsque toutes les conditions sont réunies, la transplantation peut avoir lieu, elle peut mobiliser jusqu'à 8 personnes, et elle est prévue pour durer environ 6 heures. Si on rajoute les temps de prélèvement et de transport, la durée totale de l'intervention peut atteindre les 12 heures (et mobiliser 12 personnes).

Le poumon est un organe fragile, qui supporte mal les temps d'ischémie prolongée et qui nécessite la mise en œuvre de sa préservation la plus efficiente possible¹¹⁷. Il est donc demandé aux patients d'être présents au centre de greffe dans les 3 heures après l'appel téléphonique. La transplantation commençant à partir du moment où le prélèvement a débuté, nous traitons ici ces deux actes prélèvement/transplantation dans un même propos :

- Nécessité de nombreux effectifs :
- soit un chirurgien thoracique côté donneur + un autre chirurgien côté receveur (= deux séniors) ;

¹¹⁶ Le registre européen de la mucoviscidose, avec des données recueillies chez plus de 30 000 malades, confirme que la prévalence du diabète augmente progressivement avec l'âge : de 10% à 10 ans, à 30% à 30 ans. L'âge médian de diagnostic est de 25 ans. Voir « Le diabète si particulier de la mucoviscidose », *Vaincre*, n° 158, septembre 2018, p. 12-23.

¹¹⁷ Cette préservation consiste à administrer un liquide glacé dans chaque héli-thorax par l'intermédiaire d'un drain pleural ; la greffe est réalisée soit immédiatement, soit après une phase de reconditionnement pulmonaire. Du fait de son faible métabolisme basal, le poumon tolère sans difficultés une heure d'ischémie chaude, et il peut être conservé au moins 12 heures dans un liquide froid de préservation.

- le personnel infirmier au bloc opératoire et le personnel infirmier en réanimation post-opératoire immédiate ;
- un ou deux anesthésistes au bloc opératoire, côté receveur ;
- la présence d'un chirurgien cardiaque supplémentaire (ou d'un cardio-pompiste) si une circulation extracorporelle doit être mise en route lors de l'intervention ;
- un personnel confirmé pour le suivi post-opératoire en réanimation, ainsi que pour l'hospitalisation : anesthésiste-réanimateur, pneumologue, personnel infirmier...
- des effectifs nettement supérieurs à ceux habituels de garde. Ce type d'intervention ne peut, par définition, être programmée, et nécessite une disponibilité permanente des équipes, et aussi des moyens (entre autres les lits de soins intensifs).
 - Nécessité de nombreux moyens matériels :
 - un bloc opératoire ;
 - une unité de circulation extracorporelle (CEC) disponible dans le bloc ;
 - un lit de réanimation chirurgicale post-greffe pour plusieurs jours ;
 - un lit d'hospitalisation en post-réanimation.
- le tout devant être mobilisé de manière conjointe en très peu de temps, ce qui n'est le plus souvent envisageable que nuitamment, 95% des transplantations pulmonaires se déroulant de nuit. Cette situation est due au fait que les tests sur le donneur, de même que la constatation de mort cérébrale sont souvent effectués en fin de journée. Le prélèvement ne peut donc débuter que si, préalablement, le centre de transplantation est assuré de la disponibilité de l'ensemble des effectifs et matériels ;

Une transplantation pulmonaire nécessite donc des moyens importants, tant humains que matériels. Aujourd'hui, on estime important de préserver le corps physique du patient le plus possible. On peut effectuer toute la transplantation via deux incisions de 4 ou 5 cm à la base des côtes de chaque côté. Cette pratique novatrice, endommage nettement moins la cage thoracique que la sternotomie médiane des années 1980, occasionne moins de douleurs post-opératoires et permet une réhabilitation plus rapide. La durée de l'intervention s'en trouve également amoindrie de quelques heures !

5.2.3 La 500^e greffe réalisée à l'Hôpital Foch, et les progrès réalisés en dix ans

L'Hôpital Foch de Suresnes a commémoré la 500^e greffe réalisée en son sein, lors d'un congrès organisé au Collège des Bernardins (Paris V^e) le 25 janvier 2013 par la Fondation Maréchal Foch et l'équipe hospitalière de transplantation. Au cours de la journée, un bilan des 25 années précédentes (soit depuis la première greffe pulmonaire en France) a été dressé, par le Docteur Marc Stern, chef du service de pneumologie, et le Docteur Pierre Bonnette, chirurgien de transplantation thoracique. A cette occasion, ce dernier a présenté les avancées des dix dernières années impliquant les pratiques chirurgicales, soit entre 2003 et 2012¹¹⁸ :

- La disparition de l'incision transversale sectionnant horizontalement le sternum (appelée incision Clamshell), au profit d'une double thoracotomie, diminuant les douleurs post-opératoires, et facilitant donc la respiration.

- L'introduction de la péridurale thoracique, facilitant l'extubation précoce des patients en post-opératoire.

- L'apparition de matériel simplifié d'ECMO¹¹⁹, c'est-à-dire d'un circuit simple d'oxygénation et d'élimination du CO₂ branché sur les vaisseaux, qui peut être utilisé pendant la greffe sans l'adjonction d'anticoagulants, ce qui a participé à la diminution des saignements peropératoires et de la mortalité post-opératoire.

5.2.4 Le reconditionnement pulmonaire « ex vivo »

Le Docteur Pierre Bonnette a poursuivi son exposé des avancées médico-chirurgicales, en présentant le reconditionnement pulmonaire *ex vivo*, provenant des travaux du chercheur suédois Stig Steen et d'une équipe de Toronto, au Canada : plutôt que de transporter le greffon dans une glacière, où il se détériorait petit à petit, le principe consiste à mettre à profit ce temps pour le reconditionner, et pour le rendre meilleur qu'il ne l'était au départ. Pour cela, le greffon est placé dans une enceinte stérile maintenue à 37°C, qui va le faire fonctionner, le ventiler, lui administrer des antibiotiques grâce à une perfusion avec une solution spécifique etc. Mesurés au début et à la fin de la procédure, une série de paramètres permet d'évaluer la qualité du greffon. Par-là, on agit donc sur le

¹¹⁸ P. Bonnette « Autour de la greffe pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 65, avril 2013, p. 32-34.

greffon lui-même. Cette pratique a su montrer l'intérêt de tester sur une machine la qualité réelle de greffons pulmonaires qui, à priori, semblaient ne pas répondre à tous les critères de qualité. Les inquiétudes d'alors étaient surtout liées à l'encombrement bronchique obturant les lobes pulmonaires, et à l'œdème pulmonaire, résultant d'une perfusion excessive du donneur.

Le reconditionnement pulmonaire *ex vivo* augmente le nombre de greffons transplantables, et diminue le délai d'attente des patients. Il vise aussi à réduire les défaillances graves des greffons et donc à corriger l'un des problèmes récurrents de transplantation au début des années 2010 : la qualité des greffons ; les chirurgiens transplantateurs refusaient beaucoup de greffons parmi ceux qui étaient disponibles et proposés par l'Agence de la Biomédecine. Le Docteur Redha Souilhamas, de l'HEGP de Paris déclarait alors : « L'état des greffons n'inspire pas confiance aux chirurgiens, faute d'une évaluation fiable de leur état. La première raison de refus est la mauvaise fonction des greffons, suivie par les contraintes morphologiques¹²⁰... » Néanmoins, cette remarque peut aussi être retournée selon la formule suivante : « Il n'y a pas de mauvais greffon, mais plutôt des mauvais receveurs pour ce greffon ¹²¹ ! »

Entre avril 2011 et avril 2013, une étude prospective bi-centrique pilote (sous l'égide de l'ABM) menée par le Docteur Edouard Sage, du service de chirurgie thoracique (dirigé par le Pr. Alain Chapelier à l'hôpital Foch de Suresnes), a évalué la transplantation après réhabilitation *ex-vivo* de greffons pulmonaires refusés par toutes les équipes françaises. 32 poumons ayant récupéré une fonction satisfaisante ont permis d'effectuer 31 greffes, dont 15 dans le cadre de la mucoviscidose. Sur la même période, 81 transplantations réalisées avec des greffons conventionnels ont été utilisés comme contrôle. En comparant les deux groupes (réhabilitation et conventionnel), il est possible d'affirmer que les transplantations obtenues avec des greffons réhabilités ont des résultats identiques à ceux obtenus après transplantation de greffons conventionnels. Cette réhabilitation *ex-vivo* des greffons pulmonaires est une technique fiable et reproductible qui permet une augmentation

¹¹⁹ ECMO : *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*.

¹²⁰ S. Dumery, E. Le Roux « La greffe pulmonaire en 2010, le point », *Vaincre*, n° 126, août 2010, p. 16.

¹²¹ Edouard Sage, intervention orale enregistrée aux Entretiens de la Mucoviscidose à Nantes en 2017.

significative du nombre de greffons disponibles¹²². Elle contribue à réduire le temps d'attente sur liste, puisqu'elle multiplie la disponibilité des greffons. Cependant, la situation d'accès à la greffe reste inégale sur le plan territorial, et les délais d'attente sont encore très variables en fonction des centres. Cette technique innovante a fait l'objet d'une émission radiodiffusée en 2016, dans laquelle la directrice médicale de VLM s'est exprimée¹²³. De même, entre avril 2011 et novembre 2015, on pouvait compter en France 16% de greffes pulmonaires à partir de greffons reconditionnés. Le taux de survie, quelle que soit la technique, était de 90% à 1 an.

L'exemple de l'hôpital Foch est donc encourageant : en novembre 2015, le protocole, à la fin des inclusions, comptait 99 propositions de poumons à prélever, parmi lesquels 58 donneurs sélectionnés. Cinq donneurs ont été « rejetés » après évaluation, ce qui a donné la possibilité de 53 reconditionnements *ex vivo*. Parmi ceux-ci, 45 transplantations ont pu avoir lieu, et on a déploré 8 échecs péri-opératoires. Quant au délai moyen d'attente, il est tombé de 78 jours en 2005 à moins de 30 jours en 2016. Ce programme de reconditionnement *ex vivo* a été cofinancé depuis son origine en 2010 par VLM et l'association Grégory Lemarchal¹²⁴, dans le cadre du programme quinquennal de recherche en transplantation pulmonaire. On voit ainsi que certaines techniques, encore récemment du domaine de la recherche soutenue par l'association, sont désormais passées dans le soin « courant ». Cela implique un investissement des tutelles françaises dans le financement du surcoût engendré. La prise en charge du financement de cette technique avait demandé de longues discussions, et VLM a déploré les longueurs administratives sur ce point crucial. Son insistance a été récompensée, car la prise en charge est désormais assurée depuis 2019.

¹²² Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) concernant un reconditionnement de poumon avait déjà été mis en place en 2009 à l'HEGP de Paris et au CHU de Grenoble, avec le soutien de VLM. Il avait pour objectif de convaincre les tutelles de santé d'autoriser et promouvoir la greffe pulmonaire après reconditionnement *ex-vivo* chez des patients atteints de mucoviscidose. Cette innovation a été encouragée et contrôlée par l'Agence de la Biomédecine, ce qui a entraîné deux hôpitaux d'Ile-de-France à se lancer à leur tour.

¹²³ Interview d'Anne Farge, directrice médicale de VLM, sur RTL, dans l'émission « Les auditeurs ont la parole », le 13 mai 2016.

¹²⁴ Voir en annexe n° 19 : « L'association Grégory Lemarchal ».

À noter que l'ABM demande aux patients de signer un accord quant à l'utilisation de cette technique du reconditionnement *ex-vivo*, ce qui revient à poser les questions éthiques du consentement éclairé et de la décision médicale partagée (DMP)¹²⁵. On peut donc affirmer, à la vue de ces résultats, que tous les greffons à critères élargis doivent être proposés aux équipes de transplantation pulmonaire, selon les règles habituelles de répartition. L'objectif étant de parvenir à un taux de 100% de propositions de greffons à critères élargis !

5.2.5 L'élargissement des critères d'âge des donneurs

A partir de ces premières expériences, on a remarqué une augmentation substantielle de l'activité de transplantation en France. De fait, jusqu'en 2003, les donneurs – le plus souvent des personnes décédées des suites d'un accident – devaient avoir moins de 56 ans. L'année suivante, pour augmenter le nombre de greffons disponibles, les critères concernant le donneur et ses poumons (âge, mesure des gaz du sang, radio pulmonaire etc.) ont été élargis. Pourtant, « en 2009, on refusait encore 28% des organes provenant de donneurs à critères élargis », rappelle le professeur Edouard Sage. Il faut reconnaître que le poumon est un organe très sensible à l'infection. Depuis avril 2011, a débuté à l'hôpital Foch un programme de reconditionnement à critères élargis¹²⁶, qui permet d'utiliser les greffons provenant de donneurs âgés au-delà de 56 ans. Certains évoquent aussi, comme Edouard Sage, la possibilité d'avoir recours à des donneurs dits « marginaux », c'est-à-dire âgés de plus de 70 ans.

5.2.6 La procédure de Super-Urgence Nationale Poumons (SU)

À l'amélioration des techniques pour pouvoir adapter les poumons proposés aux receveurs potentiels, s'est ajoutée dès le 1^{er} juillet 2007 une nouvelle procédure, celle de « Super-Urgence Nationale Poumons » (SU), qui permet au patient dont l'état est jugé très

¹²⁵ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 8.2.4 : « La décision médicale partagée dans la mucoviscidose ».

¹²⁶ Greffon placé dans la glace, puis sous cloche stérile à température constante, avec perfusion d'un liquide adéquat, et enfin dans un réfrigérateur à 4°. Cette technique permet d'éviter l'ischémie froide si le receveur est éloigné du centre de greffe, ou en cas de procédure pré-greffe sur ce receveur (hémodialyse, plasmaphérèse...).

grave, de bénéficier d'une greffe pendant une période de deux fois huit jours. Ce dispositif a entraîné une diminution des décès sur liste ; l'Agence de Biomédecine y a joué un rôle capital, la procédure étant destinée à trois pathologies pulmonaires : fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire primitive et mucoviscidose. Les critères d'inscription retenus en SU sont des malades inscrits en liste d'attente de greffe pulmonaire présentant un état dégradé, à risque vital à court terme, mais qui reste compatible avec une transplantation ; le motif d'inclusion en SU pulmonaire est essentiellement la ventilation invasive (intubation) souvent avec assistance de type ECMO, pour fournir une assistance en oxygène sur les plans cardiaque et respiratoire.

Ce système exceptionnel de la Super-Urgence, revu pour chaque demande par un expert indépendant du centre de greffe, a conduit à la greffe des patients qui n'auraient jamais pu en bénéficier auparavant, car étant souvent inscrits le même jour en attente d'intervention et en « super-urgence » pour décompensation brutale. À la mise en place de la Super-Urgence, se superpose l'éventualité de l'instauration d'un score d'allocation de greffe prioritaire, inspiré du score américain LAS¹²⁷. Celle-ci est en débat à l'ABM : en France, la priorité locale en vigueur actuellement va être remplacée par une liste d'attente nationale comme pour tous les autres organes, afin d'améliorer la justice et l'efficacité de la transplantation pulmonaire.

Ces critères techniques sont doublés de considérations humaines, comme la pression des familles... À l'HEGP de Paris, de 2007 à 2010, 18 greffes (dont 16 dans le cadre de la mucoviscidose) ont été réalisées en SU, sur le total des 63 greffes pulmonaires pratiquées. Cependant, le taux de survie à 2 ans était de 56,3% en SU, au lieu des 76,5% chez les patients en liste d'attente conventionnelle. Les résultats se révèlent meilleurs quand seuls les poumons sont touchés, soit près de 90% de taux de survie à 6 mois après la greffe ; en cas de multi-transplantation (pancréas ou rein par exemple), ce taux de survie devient très faible. En 2017, on comptait seulement 4 décès sur liste d'attente à l'hôpital Foch de Suresnes depuis la mise en place du protocole de Super-Urgence dix ans plus tôt.

¹²⁷ LAS : Lung Allocation Score.

L'élargissement du périmètre officiel d'inscription en SU semble dénoncé par le Dr. Véronique Boussaud, pneumologue à l'HEGP : « plus de concertation entre les équipes, les soignants et les patients, pourrait réduire ces échecs prévisibles, et mieux répartir les greffons dans le contexte actuel de pénurie »¹²⁸. Le Professeur Christophe Pison, du CRCM de Grenoble, considère quant à lui qu' « il ne faut plus subir la greffe, mais l'anticiper au maximum afin d'éviter les situations d'urgence, très pénibles et délicates à gérer. A fortiori, la situation de Super-Urgence doit être exceptionnelle¹²⁹ ! »

5.2.7 Portée éthique et politique du « récit » des innovations techniques récentes

Les dernières innovations en matière de greffe pulmonaire amènent à poser plus clairement la question de la portée éthico-politique d'une telle « histoire » des techniques mises en œuvre. Celle-ci peut se résumer en trois débats qui se sont succédé en quelques dizaines d'années :

- Les premières greffes de reins, à partir de 1954, pouvaient se pratiquer à partir de donneurs vivants¹³⁰, avec un taux de succès intrafamilial de 65%. Mais les réussites en dehors du cercle familial étaient minimes, ce qui constitua sans doute l'origine du premier débat éthique sur les greffes.
- La découverte des traitements immunosuppresseurs, entre 1971 et 1980¹³¹, et la définition du coma dépassé¹³² ont changé la donne et augmenté le nombre de greffes, qui se sont

¹²⁸ S. Dumery, E. Le Roux « La greffe pulmonaire en 2010, le point », *Vaincre*, n° 126, août 2010, p. 18.

¹²⁹ C. Pison « Entretien : Anticipation et réhabilitation, deux facteurs clés de la survie après la greffe », *Vaincre*, n° 126, août 2010, p. 17.

¹³⁰ La première greffe rénale entre humains eut lieu en Russie en 1933, avec Voronoy (1896-1961), mais il a fallu attendre janvier 1951 pour qu'elle soit pratiquée à partir d'un donneur vivant : ce fut l'intervention conjointe de Küss, Teinturier et Milliez, qui s'est déroulée à l'hôpital Necker de Paris, malheureusement sans succès. La première greffe rénale réussie, entre jumeaux, s'est finalement déroulée au Brigham Hospital de Boston (Etats-Unis) en 1954, avec les physiologistes Murray, Harrison, Merrill et Moore. Quant à la greffe rénale en dehors de toute parenté, il fallut attendre 1960 et les travaux de Jean Dausset pour la compréhension du complexe d'histocompatibilité tissulaire (deux greffes rénales à l'hôpital Foch de Suresnes).

¹³¹ On doit la découverte de la ciclosporine aux chercheurs suisses Hans Peter Frey (1969) et Jean-François Borel (1971), et au chirurgien britannique Roy Yorke Calne (1977).

traduites par de bons résultats. C'est à partir de ce moment qu'est apparu le second débat éthique, autour de la mort cérébrale. Celle-ci n'apparaît pas seulement comme un fait scientifique à démontrer, mais comme un choix éthique et philosophique à argumenter : finalement, quels vont être les critères cliniques pour définir la mort cérébrale ? De quelles structures parle-t-on : tout le cerveau (mort encéphalique) ou celles qui conduisent aux états végétatifs chroniques (mort corticale, avec maintien de l'homéostasie interne) ? Faut-il y inclure un EEG plat ? En 1968, le Comité d'Harvard réunit dix médecins, un avocat, un théologien¹³³, pour définir plus précisément la mort cérébrale, et pour répondre en même temps à plusieurs questions : savoir quand une personne est considérée comme morte ; savoir quand il est permis de cesser de maintenir en vie ; savoir quand il est permis de prélever les organes en vue d'une transplantation. Il s'agissait aussi d'étudier la question des patients en état végétatif chronique, plongés dans un état d'inconscience permanent : la conscience consiste-t-elle seulement à appartenir à l'espèce humaine, ou s'agit-il d'interagir avec autrui ? Comment procéder à l'évaluation du degré de conscience, et même doit-on le faire comme on évalue la quantité de glucose dans le sang¹³⁴ ? Et dans le cas de la greffe, peut-on prélever un état végétatif chronique ou un enfant anencéphale ? (ce qui revient à poser la question de l'atteinte au corps qui va être prélevé¹³⁵).

- Le troisième débat éthique va naître de dispositions législatives destinées à favoriser la pratique des transplantations, quantitativement et qualitativement : en 1976, la loi Caillavet institue le consentement présumé en faveur du don d'organes, ce qui introduit une certaine rupture avec les principes du droit commun (une chose est de se baser sur le consentement présumé pour sortir au cinéma, une autre est de se baser sur ce même consentement présumé pour donner ses organes !). Par là-même, on pourrait penser que sont atteints les principes d'indisponibilité et de non-patrimonialité des éléments du corps humain... Dans

¹³² Le coma dépassé a été décrit la première fois en 1959 par Pierre Mollaret et Maurice Goulon. Il a donné naissance au concept de mort cérébrale, reconnu en France par la circulaire du 24 janvier 1968.

¹³³ V. Garcia, M. Maglio, « Redéfinir la mort, entre nécessités pratiques et discours éthiques », *Terrain*, Grenoble, n° 62, 2014, p. 24-35

¹³⁴ P. Singer, *Ethics*, Oxford University Press, 1994

¹³⁵ J.N. Missa, *Naissance de la psychiatrie biologique, histoire des traitements des maladies mentales au XX^e siècle*, Paris, PUF, 2006.

les années 1980, on assiste au développement des centres de greffes « multi-organes », avec des équipes pluridisciplinaires et des protocoles rigoureux, ce qui « booste » la pratique. Et dans les années 1990, le suivi post-greffe devient systématique, les re-transplantations sont plus fréquentes, et les indications de transplantation plus nombreuses. Ce nouveau débat éthique va donc consister à gérer la pénurie et l'approvisionnement en greffons, donc à se procurer, utiliser, et répartir une ressource rare !

- A ces trois débats éthiques successifs et fondamentaux, s'ajoutent quelques questions plus spécifiques, comme celle du rapport intime et social que l'on entretient avec son propre corps, rapport qui peut rendre impossible l'idée-même du prélèvement (« le prélèvement tue ! »). Il y a aussi le problème du lien affectif au cadavre, parfaitement reconnu par le droit : certes, le cadavre est sans personnalité juridique, mais il n'est pas non plus « une chose » comme une autre...

5.3 Après la greffe

Il est en général recommandé de ne pas changer d'équipe après la transplantation, et dans tous les cas, de garder son centre de référence-greffe la première année après un éloignement géographique, de même que pour les futures visites obligatoires.

5.3.1 La réanimation

Il est reconnu que la période de réanimation durant les quelques 6 à 10 jours suivant la greffe reste particulière : les repères habituels, spatiaux, temporels, corporels, affectifs... sont bouleversés. Les sensations physiques sont aussi différentes (entre autres celles liées aux sensations thermiques et à une faim diffuse), l'entourage n'est pas toujours le même... Il faut gérer nombre d'excitations sensorielles externes, comme la lumière, le bruit des machines, les effets des médicaments, la pose et le maintien des drains, sondes, cathéters et pansements, le « bruit » des soignants... Et bien entendu, la douleur est présente, malgré le protocole antalgique prescrit¹³⁶ : il est souvent difficile d'exprimer cette douleur, en raison de la pose d'un respirateur nécessaire à l'aide à la ventilation, mais qui empêche de parler et de manger. Ces douleurs post-opératoires entraînent des difficultés à trouver la bonne

¹³⁶ Voir dans ce deuxième chapitre, le paragraphe 5.3.3.

posture dans le lit. Rapidement, tout est mis en œuvre, et notamment avec les kinésithérapeutes, afin que le patient reprenne une autonomie, et donc un mieux-être dans la reconquête de son corps.

5.3.2 La sortie du service de réanimation

La durée totale de l'hospitalisation est d'environ un mois. Le patient entame une phase de rééducation ventilatoire, musculaire et nutritionnelle, et il apprend de nouvelles règles sanitaires. Mais, une fois sorti du service de réanimation, l'impression de vivre au jour le jour laisse place, comme après beaucoup d'interventions lourdes, à une période paradoxale : la surveillance médicale est allégée, il y a moins d'appareils, parfois il n'y a plus de drains ni d'oxygène... Le patient a de nouveau « droit » à une certaine intimité et les visites de proches peuvent être plus longues. Il retrouve de l'aisance dans certains mouvements, et pourtant, des sensations physiques peuvent sembler changées au regard des repères d'avant la greffe : respiration, toux, morphologie corporelle... Il faut aussi compter sur des cures d'un nouveau genre : après celles d'antibiotiques (abandonnées après la greffe), ce sont celles d'antiviraux, associées à la poursuite de l'aérosolthérapie et à la mesure de l'état respiratoire avec un Spirotel[®], spiromètre conçu pour le suivi à domicile du patient. Ce dernier comprend un suivi particulier, avec une consultation par semaine, puis, au-delà de 3 à 6 mois, une consultation toutes les 2 à 4 semaines, et enfin, après plusieurs années, la consultation devient trimestrielle.

5.3.3 Les douleurs physiques post-opératoires

Cependant, cette guérison se fait au prix fort, si l'on considère l'impact des douleurs subies en post-opératoire. D'où le jeu de mots parfois utilisé quant au réalisme de cette lourde intervention : un « doux-leurre ». On est en droit de se demander si cet impact n'est pas disproportionné au regard du bénéfice qui peut paraître maigre dans les jours qui suivent la greffe. Vivant certes, guéri (d'un point de vue pulmonaire) aussi, mais à quel prix ? On ne peut légitimement faire supporter une douleur inextinguible, si on n'est pas assuré d'un résultat sur lequel fonder au moins un soupçon d'espérance pour un avenir pas trop lointain ! La balance bénéfice-risque penche en faveur du premier « plateau » assez rapidement, quand on se rend compte que les douleurs s'amenuisent avec le temps, et

qu'elles apparaissent moins insoutenables que celles précédant la transplantation pulmonaire elle-même.

La douleur est donc toujours présente, surtout les deux premières semaines après l'intervention. Déjà, certains examens de contrôle, parfois invasifs comme les fibroscopies bronchiques, sont pratiquées afin de vérifier la cicatrisation des sutures et de surveiller le fonctionnement du greffon. Mais, il s'agit également de douleurs post-opératoires liées à la chirurgie, donc localisées au niveau du thorax, provoquées par l'incision du thorax, ou par les micro-incisions. 23% des patients se plaignent toujours de douleurs thoraciques un an après la greffe. 72% présentent des douleurs de diverses origines, surtout liées au traitement immunosuppresseur (céphalées, sinusites, otites...) ou à une fragilité osseuse (ostéoporose, douleurs articulaires...). Certains se plaignent de douleurs situées au niveau du pli de l'aîne (zone où il a pu être nécessaire d'insérer des canules pour réaliser une assistance). On relève également des douleurs localisées au niveau des sinus (polypes, otites...), ainsi que de possibles crises de colite néphrétique (due à la prise de certains antibiotiques, tels le Ciflox[®], et par l'élévation du taux de créatinine). Enfin, certains patients évoquent des douleurs neurologiques, telles que zona ou paralysie diffuse des membres inférieurs ou supérieurs. Il se révèle que les traitements antalgiques face à toutes ces douleurs sont souvent mal adaptés, situation corrélée au manque de sport et de pratique kinésithérapique.

Chez 70% des patients, une analgésie péridurale est pratiquée, car elle se révèle être la technique qui assure le meilleur contrôle de la douleur post-opératoire. Certains sont soulagés par l'installation d'une pompe à morphine : il s'agit d'une perfusion intraveineuse reliée à une pompe programmée pour répondre à la demande, et qui délivre de la morphine, dont l'effet se fera sentir dans les trois à cinq minutes suivantes. Cependant, ce dispositif semble être d'une efficacité relative, le confort procuré par cette technique est incomplet, notamment lors des mouvements et de la toux. Enfin, les complications sont celles liées à l'utilisation de la morphine seule (nausées, démangeaisons, rétention d'urine, constipation). Néanmoins, on peut considérer que, depuis les années 1990, la prise en charge de l'analgésie a singulièrement évolué.

Face à cette situation, les praticiens de l'Hôpital Foch à Suresnes, autour de Marc Fischler, ont proposé à VLM un projet de recherche et d'amélioration des soins intitulé « Douleur aigüe et chronique en transplantation pulmonaire : prévalence, facteurs associés, prise en charge » Ce projet a été accepté en 2010, et les fonds obtenus ont permis :

- D'assurer un suivi régulier des patients atteints par une douleur chronique, en lien avec l'équipe de pneumologie de l'hôpital et avec l'Unité de Coordination Douleur ;

- D'orienter vers des consultations spécialisées en vue de traitements spécifiques de la douleur, ainsi que des prises en charge non-médicamenteuses : kinésithérapie active (réhabilitation à l'effort, renforcement musculaire pour diminuer les douleurs dorsolombaires...), application de patchs de Versatys^{®137}, utilisation de TENS¹³⁸ (neurostimulation électrique transcutanée), médecine alternative (relaxation, sophrologie, autohypnose...).

Il est intéressant de remarquer l'investissement associatif dans un projet qui concerne au plus près les soins et le confort des patients muco, ce qui encourage ces derniers comme premiers bénéficiaires d'une prise en charge renouvelée. Le rôle de proximité de l'association vis-à-vis des patients est une donnée à ne jamais oublier, au risque de perdre sa raison d'être ! Et dans un double mouvement, l'association joue bien son rôle d'interface vis-à-vis du monde de la recherche, en lui prêtant une attention thématique affichée, et en lui allouant des sommes financières non négligeables. C'est une opération « gagnant-gagnant » tripartite entre patients, association, et chercheurs/soignants.

Sur cette thématique de la douleur, on peut aussi mentionner un autre projet, subventionné en 2015 par l'Association Grégory Lemarchal, et coordonné par le Dr. Mireille Michel-Cherqui (Hôpital Foch de Suresnes) : « la prise en charge non-

¹³⁷ Plaques de 14cm x 10cm, enduites d'un anesthésique local, qui peuvent être appliquées 12h/jour.

¹³⁸ TENS: *Trans-Cutaneous Electrical Nerve Stimulation*. Cette technique consiste à appliquer un courant électrique de faible intensité par l'intermédiaire d'électrodes cutanées sur les zones douloureuses ou à leur voisinage. Elle permet de soulager la douleur en bloquant la transmission nerveuse, et en favorisant la sécrétion d'endorphines par l'organisme.

médicamenteuse de la douleur ». Enfin, en novembre 2017, une autre étude s'est déroulée au Centre d'Etudes du Traitement de la Douleur, toujours à l'Hôpital Foch¹³⁹.

5.3.4 Les douleurs psychiques

Certains patients témoignent que les douleurs physiques engendrent à leur tour une douleur psychologique et une appréhension difficiles à contrôler. Les patients qui se sont exprimés dans le dossier sur « la douleur » lors de l'été 2010¹⁴⁰ pointent facilement leur difficulté à faire comprendre l'intensité de la douleur... et le manque de connaissance de celle-ci. Des patients notent le manque d'utilisation des patchs EMLA^{®141} avant la pose d'une perfusion, la brutalité de certains soignants lors des biopsies trans-bronchiques, le manque de délicatesse pour les annonces de résultats d'examens...

Plusieurs témoignages font état d'une période post-greffe immédiate perçue comme « une étape délicate par le patient : par exemple, certaines personnes nouvellement greffées ont vu leur angoisse monter dès qu'elles sont retournées dans une chambre normale avec un sentiment d'insécurité et d'abandon de l'équipe soignante, alors qu'en réanimation, bien entouré par un personnel médical omniprésent, un sentiment de confiance s'était établi. »¹⁴²

L'une des grandes inquiétudes présentes dès l'annonce de la nécessité d'une greffe concerne toutes les conséquences de l'après-greffe, en particulier la gestion et les effets physiques des traitements immunosuppresseurs, la régularité horaire pour la prise de médicaments, les risques infectieux (moisissures, transports en commun, grands

¹³⁹ A. Schmitt « Apport des thérapeutiques complémentaires chez les patients atteints de mucoviscidose dans le cadre de la transplantation pulmonaire », CETD Hôpital Foch de Suresnes, 17 novembre 2017. Sont citées comme pratiques : l'autohypnose, la relaxation, la sophrologie, la gymnastique holistique, l'auriculothérapie, l'acupuncture, les TENS, etc.

¹⁴⁰ M. Michel-Cherqui, B. Szekely, M. Fischler « Dossier : Douleur et greffe pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 62, été 2010, p. 17-25.

¹⁴¹ Emla Patch 5% : pansement adhésif cutané à base de lidocaïne et de prilocaïne, utilisé comme anesthésique local avant chirurgie cutanée superficielle ou ponctions veineuses et perfusions.

¹⁴² P. Samson « Préparation et accompagnement à la greffe », *La Lettre aux Adultes*, n° 54, hiver 2006, p. 24.

magasins...), le risque de rejet du greffon, la possible irruption d'un diabète essentiellement dû aux traitements à base de corticoïdes, etc.

5.3.5 Le suivi post-greffe

Ce suivi est particulièrement lourd mais déterminant pour la durée de survie des transplantés, ainsi que pour leur qualité de vie. Dans les premiers mois, la prise en charge d'un patient greffé implique des consultations hebdomadaires, puis plus espacées pour aboutir à un rendez-vous tous les 4 à 6 mois en moyenne. Elles se font nécessairement au cours d'une hospitalisation de jour, pour les bilans annuels sur toute une journée. La disponibilité de l'équipe et la qualité de la relation de confiance entre les parties sont des éléments déterminants de la durée de vie post-greffe, même s'ils sont difficiles à quantifier.

Concernant la cohorte de patients muco transplantés entre 2017 et 2018, le taux de survie à un an est de 82%, selon un rapport de l'ABM¹⁴³ ; on pourrait s'en réjouir, mais corrélativement, les centres de transplantation ont vu leur charge de travail augmenter au prorata du nombre de patients à suivre en post-greffe. C'est pourquoi Pierre Parrad, président du Conseil des Patients s'impatiente :

Toutes les études montrent que les centres de transplantation sont surchargés, voire même dépassés. C'est un enjeu de santé majeure : l'augmentation des diagnostics entraîne une augmentation corrélative du nombre de patients muco, ce qui se traduit par une augmentation du nombre de transplantés ! Hélas, il semblerait que les autorités de tutelle ne l'aient pas compris¹⁴⁴.

6. Les résultats de la transplantation pulmonaire

Entre 2003 et 2016, la greffe pulmonaire a vu tripler son activité¹⁴⁵ grâce aux nombreuses avancées médicales (dont le reconditionnement du greffon et l'amélioration des traitements immunosuppresseurs), ainsi qu'aux efforts constants de la communauté

¹⁴³ Agence de la Biomédecine, *Rapport Médical et Scientifique*, données 2019.

¹⁴⁴ Parrad P. Témoignage numérique dans courriel reçu le 3 novembre 2018.

¹⁴⁵ Agence de la Biomédecine, *Rapport annuel*, données 2016.

scientifique et médicale et de VLM pour renforcer la chaîne de la transplantation à toutes ses étapes : avant, pendant et après la greffe. Leurs interventions ont aidé l'Agence de la Biomédecine à élargir les critères de prélevabilité des greffons pulmonaires chez les donneurs, et de mettre en place une politique volontariste de proposition de ces greffons aux équipes. En 2014, l'activité de greffe pulmonaire a augmenté de 9,7% par rapport à 2013 (4,9 greffes par million d'habitants)¹⁴⁶. En 2019, la mucoviscidose était la troisième indication de greffe pulmonaire (21%) après l'emphysème et la BPCO (36%) et la fibrose pulmonaire (25%).

Parmi les 11 équipes autorisées à réaliser une greffe pulmonaire en 2019, l'une d'entre elles (Foch Suresnes) réalise 23% de l'activité nationale et une équipe deux greffes seulement (Marseille pédiatrique). Les huit autres équipes en réalisent entre 20 et 47 dans l'année. Les 6 équipes qui réalisent plus de 30 greffes dans l'année inscrivent 88 candidats en liste d'attente au 1^{er} janvier 2019. La proportion des greffes mono-pulmonaires parmi la totalité des greffes pulmonaires réalisées est en 2019 de 9,5%, et poursuit la décroissance observée depuis 2004 (32% de greffes mono-pulmonaires), date de la dernière greffe pulmonaire faite à partir d'un donneur vivant. Tous ces chiffres¹⁴⁷ permettent au Pr. Jean Navarro d'affirmer : « La greffe en général est en retard en France, mais pour la greffe relative à la mucoviscidose, ce n'est pas si mal ! »

Reste que la question première du chirurgien transplantateur est toujours la même : « Comment greffer 100% des patients (qui le désirent) ? », suivie d'une seconde question, qui lui est corrélative : « Comment guérir 100% des patients (greffés) ? ».

6.1 Données numériques

Quand on explore les chiffres de l'Agence de la Biomédecine¹⁴⁸, certains résultats sont éloquents : sur la période 1999-2002, 22 patients « muco » ont été transplantés ; sur la

¹⁴⁶ L'augmentation relative ne se dément pas par la suite : + 7,8% entre 2015 et 2016, et + 3% entre 2018 et 2019.

¹⁴⁷ Agence de la Biomédecine, *Rapport Annuel*, données 2019.

¹⁴⁸ Agence de la Biomédecine, *Rapport annuel*, données 2014 à 2019.

période 2011-2014, le nombre s'est sensiblement amélioré, jusqu'à 98 greffes pulmonaires. Pour les années suivantes, le tableau suivant est révélateur d'une tendance à la hausse :

Tableau n° 17 : Nombre des greffes muco parmi les greffes pulmonaires (2014-2019)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Moyenne
Total TP	327	345	371	378	373	384	363
TP muco	74	77	91	84	72	82	80
Ratio TP	22,6%	22,3%	24,5%	22,2%	19,3%	21,35%	22,04%

TP : transplantation pulmonaire. Source : ABM, *Rapport annuel*, données 2019.

On comptabilise surtout un total de 865 patients « muco » greffés en vie en 2017 et il convient d'y rajouter les 151 patients muco se trouvant aussi en liste d'attente, dont 95 s'étaient inscrits dans l'année¹⁴⁹. L'âge moyen de ces 865 patients était de 35,1 ans, les âges extrêmes s'étalant de 3,5 ans à 68,3 ans. Ces chiffres correspondent à un patient muco greffé sur dix (et même à un sur cinq chez les adultes). Ils plaident en faveur d'un investissement de l'association dans la promotion et la mise en place de la greffe pulmonaire, ce que plus d'un patient ne saurait contredire.

6.1.1 En termes de taux de survie

Actuellement, on observe une constante amélioration des résultats en transplantation, avec une meilleure survie après une greffe pulmonaire qu'un an après une greffe cardiaque. Ces résultats sont comparables à ceux du registre international¹⁵⁰. Le taux de survie après la greffe pulmonaire chez les patients muco n'a cessé de progresser entre 2000 et 2017. L'indication de mucoviscidose est donc plutôt favorable à la survie du receveur : 90% à un an, entre 70% et 80% à 3 ans et 57% à 10 ans, ce qui est supérieur aux autres pathologies respiratoires (à un an, le taux de survie pour une greffe pulmonaire en cas d'emphysème ou

¹⁴⁹ VLM, *Registre Français de la Mucoviscidose*, bilan des données 2017, tableau 9.1, p. 34.

¹⁵⁰ Référence anglo-saxonne UNOS (United Network for Organ Sharing) / ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation).

de BPCO est de 71% ; pour une fibrose pulmonaire, il est de 62%). A 5 ans, le taux de survie après greffe pour les autres pathologies pulmonaires, et tous âges confondus, tomberait à 52%¹⁵¹. Il semblerait que les patients atteints de mucoviscidose soient les mieux préparés, et qu'ils soient aussi les plus jeunes.

Cependant, un objectif prioritaire depuis la fin du programme quinquennal (2008-2013) demeure (à côté de celui du temps minimal d'attente pour l'intervention) : c'est celui de ce fameux taux de survie, qui doit être maximal ; selon Patrick Tejedor, on ne doit plus accepter le risque de rejet et de défaillance des greffons. On retrouve cette priorité lors des 6^e Entretiens de la Mucoviscidose, qui se sont déroulés à la fin mars 2015 à Poitiers : « Concernant la transplantation pulmonaire, il faut poursuivre les progrès déjà réalisés. Et notamment la lutte contre le rejet est toujours au cœur des préoccupations des chercheurs et soignants¹⁵². » Les travaux engagés grâce au soutien de l'association doivent donc permettre d'accroître la survie des patients concernés, ce qu'illustre bien le tableau suivant :

Tableau n° 18 : survie du receveur après greffe pulmonaire selon la pathologie (première greffe en 2004-juin 2018)

Indication de greffe	Nombre	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Médiane de survie
Mucoviscidose	1097	94,2%	86,6%	69,7%	59%	130 mois
Sujets à risque		1029	933	528	182	NC

(Agence de la Biomédecine, *Rapport Médical et Scientifique, Activité de greffe (Survie post-greffe)*, figure PCP8b, données 2019)

Lors de la première transplantation pulmonaire muco française, en 1988, les médecins disaient, et certains disent encore : « *Dix ans d'espérance de vie après la greffe...* » La patiente en question vivait encore dix ans de plus (en 2009), et elle est décédée en avril 2017, soit presque 30 ans de survie ! Ceci est confirmé par le Professeur Benoît Rondelet, qui a expliqué lors d'une rencontre de patients adultes en 2011, qu'« aujourd'hui, l'espérance de vie après la greffe n'est plus de dix ans, mais plutôt de vingt voire trente ans. » Il est également intéressant de noter le témoignage d'Éric, dans la brochure du

¹⁵¹ Agence de la Biomédecine, « Figure PCP7. Courbe de survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie », *Application Internet Cristal*, 2015.

¹⁵² P. De Carli « Le point sur l'avenir et les progrès de la recherche », *Vaincre*, n° 145, juin 2015, p. 23.

cinquantenaire de l'association : « ... grâce à l'action déterminante de l'association, à l'expertise des chirurgiens et des médecins, ma transplantation pulmonaire m'a permis d'atteindre les 50 ans, étape que j'imaginais infranchissable... ! Aujourd'hui, j'ai fondé une famille, créé mon entreprise, le bonheur... » Il faut aussi savoir que le Conseil « Qualité de Vie » de l'association travaille sur le dossier « Retraites » des patients¹⁵³.

6.1.2 En termes de sur-complications possibles

Une autre question concerne les résultats de l'intervention chirurgicale, au regard de la satisfaction générale – et parfois même de l'enthousiasme – manifestés par les patients et leurs familles : en février 2016, j'ai eu connaissance dans mon entourage plus ou moins proche de deux décès de patients transplantés¹⁵⁴, puis en janvier 2018 de la situation d'une jeune femme transplantée à Strasbourg avec succès dans un premier temps, puis avec de sérieuses sur-complications aboutissant à un décès par lymphome généralisé, faisant douter de la bienfaisance de la greffe pulmonaire. Spécialistes et patients se trouvent désormais confrontés à des difficultés inattendues qui compromettent la survie du malade, et qui interrogent sur le réel bénéfice de la greffe : s'agit-il d'une véritable alliance thérapeutique visant au bien du patient et au *care* réciproque entre l'équipe médicale et le patient, si autant de facteurs peuvent mener à compromettre la santé et la vie de la personne ?

Les bons résultats présentés ci-dessus ne peuvent donc cacher des échecs, permanents ou passagers, essentiellement dus au rejet chronique du greffon ou à des sur-complications inattendues. Dans une même famille, on a pu rencontrer un frère greffé, subissant un rejet massif qui a dégénéré en sept mois jusqu'au décès, et sa propre sœur subissant elle aussi l'année suivante un rejet chronique, avec chute drastique du VEMS et des débits de pointe très faibles pendant plusieurs mois. Il a fallu une hospitalisation de plus d'un mois, avec une oxygénothérapie à 4 litres pour entraîner un processus inverse de reprise de forces, encouragé par une réadaptation à l'effort chez un kinésithérapeute. La sœur a mieux résisté, même si le VEMS reste encore bas, autour de 53% (après avoir atteint 30% !). Elle est

¹⁵³ S. Delettre « Mobilisation et perspectives », *50 ans de combat pour guérir demain*, 2015, p. 14.

aujourd'hui en vie, et elle travaille auprès du Fonds Social Européen, tout en élevant son fils âgé de 10 ans en 2020.

On peut aussi s'inspirer du bilan de l'ISHLT à propos des morbidités post-opératoires entre janvier 2005 et juin 2017 ; il présente les survenues possibles de dysfonctionnement rénal, de diabète et de CLAD¹⁵⁵, après plusieurs mois ou années de la greffe pulmonaire :

Tableau n° 19 : Fréquence des morbidités un an à 10 ans en post-greffe :

	Première année	De 1 à 5 ans	De 5 à 10 ans
Dysfonction rénale	4,8 %	17 %	8,5 %
Diabète	16 %	33,3 %	41,4 %
CLAD	24,6 %	NC	67,1 %

Plus le temps passe, plus le risque de morbidités ajoutées est réel, surtout pour le CLAD, et dans une moindre mesure, pour le diabète.

6.2 Données qualitatives

6.2.1 Un constat de résultats positifs...

De grands progrès ont été réalisés dans la prise en charge du greffé depuis une vingtaine d'années. De nouveaux traitements apparemment moins nocifs ont été mis sur le marché et le rejet chronique du greffon semble mieux pris en charge. La recherche biomédicale a fait de tels progrès que les patients atteints de mucoviscidose ont désormais le temps de vieillir. A l'heure actuelle, l'espérance de vie d'un enfant atteint de

¹⁵⁴ Le premier, décédé à 57 ans, trois ans après sa greffe pulmonaire bilatérale, en raison d'une tumeur intestinale qui s'est métastasée, la seconde décédée à 49 ans, seize ans après sa greffe pulmonaire, en raison d'un cancer généralisé à partir de l'atteinte des muqueuses.

¹⁵⁵ CLAD : *Chronic Lung Allograft Dysfunction* (rejet aigu du greffon).

mucoviscidose est de 48 ans ! Et un certain nombre de patients avance en âge de plus en plus, quelques-uns dépassant le cap des 70 ans.

Selon Patrick Pharo, auteur d'une réflexion sur le don dans la greffe¹⁵⁶ il y avait déjà vingt ans que les résultats obtenus en durée et en qualité de vie après la transplantation ne permettaient plus, de l'avis des médecins, de mettre en doute l'intérêt thérapeutique de la transplantation d'organes en général. Dix ans plus tard, la brochure de l'ABM se faisait l'écho, quant à elle, de la satisfaction d'un médecin transplantateur : « La greffe est une médecine passionnante, valorisante et heureuse pour les médecins et les infirmières qui y participent. Dans la grande majorité des greffes, on assiste à une véritable renaissance du patient, ce qui est extrêmement gratifiant. Cela nous donne l'énergie de continuer à nous investir et progresser¹⁵⁷. » Ces propos peuvent être nuancés aujourd'hui de l'avancée des progrès dans les thérapies médicamenteuses, ce qui autorise à penser que l'on pourra un jour éviter la greffe, et y substituer des thérapeutiques moins invasives¹⁵⁸.

D'après le Docteur Chazalette, un des premiers initiateurs de la greffe pulmonaire¹⁵⁹,

*Les résultats de cette chirurgie de transplantation sont de plus en plus favorables, et le nombre de sujets en ayant bénéficié se compte aujourd'hui en centaines. Faut-il également souligner le fait que l'âge de ces greffés ne cesse de croître, rendant compte ainsi de manière indirecte de la validité et de l'efficacité du programme de détection précoce et du traitement médical ?*¹⁶⁰

¹⁵⁶ P. Pharo « Les greffes d'organes : le don nécessaire », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 15, n° 1, mars 1997.

¹⁵⁷ C. Legendre « Le don, la greffe et moi », Agence de la Biomédecine, 2007.

¹⁵⁸ Avis du Dr. Philippe Reix (CRCM pédiatrique de Lyon), recueilli lors de l'Assemblée Territoriale VLM à Tassin-la- $\frac{1}{2}$ -Lune en mars 2017.

¹⁵⁹ Le livre « Je vous ai tous aimés », de Johann Heuchel, patient muco, décrit l'ambiance qui régnait dans le pavillon dirigé par le Pr. Chazalette. Il y relate aussi les tout premiers départs à la greffe, vécus alors comme la dernière chance de vie, mais très compromise, du fait qu'à l'époque, les techniques étaient expérimentales.

¹⁶⁰ J.-P. Chazalette « Vingt ans de vie, vingt ans de soins – À la sueur de nos fronts », *La Lettre aux Adultes*, n°61, décembre 2009, p. 7. A noter que de nos jours, l'âge maximal pour une transplantation pulmonaire court de 65 à 70 ans, et qu'il atteint même 81 ans aux États-Unis.

Il nous importe de citer ici Jean Lafond, président de VLM entre 2003 et 2013, à propos des résultats obtenus grâce à la transplantation :

Même si la transplantation comporte certains risques et de multiples contraintes, il est bien loin le temps où elle était une opération perçue comme désespérée. De mieux en mieux maîtrisée aujourd'hui, elle offre une qualité de vie meilleure pour de nombreux patients... C'est pour cette raison que les associations « Vaincre la Mucoviscidose » et « Grégory Lemarchal » soutiennent différents travaux de recherche qui vont, entre autres, permettre de reconditionner les greffons et améliorer leur qualité, mieux contrôler les effets secondaires des immunosuppresseurs, et dépister de façon précise le rejet chronique¹⁶¹...

La qualité de vie des personnes greffées est nettement améliorée après l'intervention. Selon le Docteur Claire Dromer (CRCM de Bordeaux),

La transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose fait sans aucun doute disparaître la maladie au niveau pulmonaire, sans qu'il y ait de récurrence possible après la greffe... La radiographie est presque normale très rapidement, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont parfois supranormales dès le premier mois post-greffe, il n'y a plus besoin d'oxygène et, après quelques semaines, plus de ventilation non invasive (VNI), plus d'aérosols¹⁶²...

La première évaluation que l'on peut faire en post-greffe est le temps passé à l'administration des médicaments, qui diminue drastiquement de plusieurs heures à une dizaine de minutes. Le VEMS atteint 70% à 80% en moyenne, la prise de poids est réelle, avec une re-musculation satisfaisante.

Concernant le diabète lié à la mucoviscidose, la situation s'améliore, avis confirmé par une étude de Florent Valour, qui l'a évalué après transplantation pulmonaire.¹⁶³ Selon

¹⁶¹ J. Lafond, *Les questions médicales : Greffe et mucoviscidose*, brochure associative d'information, à l'attention des patients et de leur famille, Paris, juin 2006, p. 25.

¹⁶² C. Dromer « Atelier : le patient greffé se sent-il guéri ? », *La Lettre aux Adultes*, n° 62, juillet 2010, p. 8.

¹⁶³ F. Valour et al, « Outcome of cystic fibrosis diabetes two years after lung transplantation », *Respiration*, août 2012.

lui, la transplantation est connue pour améliorer la tolérance au glucose, même si certains immunosuppresseurs sont diabétogènes. Toutefois, cette étude connaît des limitations importantes, liées essentiellement au faible nombre de patients inclus et à la méconnaissance de l'origine du diabète (insulino-résistance ou sécrétion d'insuline altérée).

Dans un entretien à la revue « Vaincre », le Pr. Christophe Pison, du CRCM de Grenoble, s'enthousiasmait :

Aujourd'hui, mon message est optimiste, car avec vingt ans de recul, la greffe pulmonaire est une réussite. Les résultats sont remarquables puisque près de 50% des patients sont vivants dix ans plus tard. Ils sont améliorables ; on peut espérer 80% de survie à dix ans. La greffe a un très grand mérite, elle améliore la qualité de vie et aussi la quantité de vie de façon très significative... Les progrès de la transplantation pulmonaire passent par une multitude de nouvelles manières de penser et de techniques¹⁶⁴...

Ce pneumologue grenoblois loue également les efforts consentis par l'ensemble des acteurs de la greffe pulmonaire, grâce à des interactions remarquées entre la DGOS, les CRCM, les CHU, VLM et l'association Grégory Lemarchal, ainsi que la SFM. Elles existent autour de valeurs très fortes, en termes de solidarité, transparence, pluridisciplinarité, souci d'évaluation et d'innovation. Les onze équipes françaises de transplantation se connaissent et coopèrent. Quant à la recherche clinique, elle s'organise autour de thématiques d'actualité, comme l'ischémie-reperfusion, la dysfonction chronique du greffon, l'évaluation des bénéfices de la greffe en général, mais aussi par indication etc¹⁶⁵. Christophe Pison développe enfin les opportunités qui se font jour depuis quelques années : l'évaluation *ex-vivo* des greffons (s'appuyant sur une mutualisation des prélèvements, la préservation en bio-banque avec une démarche de qualité, le tout dans un

¹⁶⁴ C. Pison « Entretien : Anticipation et réhabilitation, deux facteurs clés de la survie après la greffe », *Vaincre*, n° 126, août 2010, p. 17.

¹⁶⁵ C. Pison « Transplantation pulmonaire et mucoviscidose. Présent passé et avenir », *Journée Transplantation et Mucoviscidose*, Pari, novembre 2016, p. 16.

souci réel de professionnalisation. Il évoque aussi la question de la désimmunisation et celle de la médecine personnalisée comme modèle d'offre de soins.

Passés les premiers mois de post-greffe, une majorité de patients se découvre une nouvelle énergie et un nouveau potentiel, qui les motivent à se lancer activement dans une formation ou la reprise d'un travail : d'après le témoignage de patients, la greffe est synonyme de renaissance, au point que, dès qu'il s'agit de gérer le quotidien, le patient montre souvent des signes d'hyperactivité : il a envie de combler et de rattraper toutes ces années pendant lesquelles la maladie l'a empêché de vivre pleinement ! Le témoignage de la première personne greffée est révélateur : « A mon réveil... j'ai tout de suite senti que quelque chose avait changé en moi, la première bouffée d'oxygène me disait : vis, respire !... Une envie de vivre incommensurable et de croquer la vie à pleines dents dominaient, et dominant encore à ce jour¹⁶⁶. » Il en est de même pour Karen Lebourg, qui a quitté l'hôpital le jour de l'an 2005 : « Cette sortie de l'hôpital a marqué le début d'une nouvelle vie. La transplantation change tout : je n'ai plus aucun problème respiratoire, mon VEMS est aujourd'hui très satisfaisant [...] Il ne s'agit pas de vivre pour vivre, mais de vivre bien : suivre correctement son traitement et profiter de la vie¹⁶⁷. »

Comparés aux patients non-transplantés, les greffés se sentent moins fatigués, travaillent davantage à temps plein, et subissent moins d'arrêt. A ce titre, un autre témoignage de Karen Lebourg, rapporté par une journaliste du quotidien « Le Monde », est assez pertinent : « Grâce à la greffe, j'ai désormais une capacité respiratoire tout à fait correcte... J'ai la chance d'avoir pu construire ma vie d'adulte, de me marier et de travailler à mi-temps. J'ai poursuivi les études que je souhaitais pour devenir psychologue clinicienne¹⁶⁸. » Il me paraît important de notifier particulièrement ces avis de patients, puisqu'ils sont, à mon sens, l'une des meilleures illustrations de leur implication dans l'appréciation d'une pratique opératoire, implication que l'association de patients ne manquera pas de relayer...

¹⁶⁵ S. Caquant « Enfin une deuxième vie : 35 ans et 20 et demi de greffe, quel bonheur ! », *La Lettre aux Adultes*, décembre 2009, n° 61, p.9.

¹⁶⁷ K. Lebourg « Le début d'une nouvelle vie », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 24.

Un projet de recherche sur les besoins éducatifs des patients transplantés a été présenté à la 35^e Conférence Européenne de l'ECFS-CTN¹⁶⁹, qui s'est déroulée en 2012 à Dublin (Irlande). Ce projet a été financé par VLM, et soutenu par Valérie David, du CRCM de Nantes, auprès de 43 patients, dans 7 centres de transplantation français. Le diagnostic éducatif comportait quatre parties :

- Un entretien général initial qui explorait plusieurs dimensions : biomédicale, cognitive et socio-professionnelle ;
- Une évaluation visuelle de la qualité de vie, avec une échelle analogique de 1 à 10 ;
- Des questions sur le rôle des médicaments, et une auto-mesure de l'observance des traitements ;
- Un questionnaire de connaissances sur la greffe dans la mucoviscidose.

Les résultats ont montré que la plupart des patients ont une très bonne observance du traitement immunosuppresseur, mais ne suivent pas régulièrement les autres prescriptions : ils semblent avoir oublié le rôle des vitamines, des enzymes pancréatiques, des traitements inhalés ! Cette étude montre également un besoin de soutien plus affirmé de la part des travailleurs sociaux (question de la gestion du temps au travail) et des psychologues. Une demande spécifique est également formulée par les patients muco qui souffrent aussi de diabète.

6.2.2 Une solution de dernier recours !

Cependant, il faut se garder d'un optimisme généralisé, car certaines données récentes montrent qu'entre 2007 et 2010 la moitié des patients muco en France sont décédés sans avoir été greffés, alors qu'au moins 40% de ces patients auraient été éligibles à une transplantation pulmonaire. Sont en cause les renvois tardifs (ou le manque de renvoi) pour une transplantation, la longue durée de l'évaluation de sa faisabilité et la sous-estimation des avantages potentiels associés à la greffe chez certains patients. Ce ne sont pas les contre-indications qui freinent l'accès à la transplantation pulmonaire, mais bien son indication trop tardive, voire son absence d'indication. « Ces données suggèrent que

¹⁶⁸ F. Rosier « Mucoviscidose : 50 ans de progrès », *Le Monde*, Dossier Science et Médecine, 5 janvier 2015.

¹⁶⁹ ECFS-CTN : European Cystic Fibrosis Society-Clinical Trial Network.

l'amélioration des stratégies d'indication et de recommandation en matière de transplantation peut entraîner des avantages pour la survie¹⁷⁰ ».

Questionner certains acteurs doués d'un certain sens critique m'a paru de bon aloi ; c'est pourquoi j'ai choisi d'interroger dans son service le Pr. Jean-François Mornex, pneumologue au CRCM de Lyon-Est le 14 février 2017. Selon lui, les pédiatres chargés de la mucoviscidose dans les années 2000 employaient un discours défaitiste, réservé, négatif, voire empreint de grande défiance vis-à-vis de la greffe pulmonaire. Il nous a même rapporté une anecdote : Jean Hamburger, grand praticien de la greffe rénale, a eu un fils, le chanteur Michel Berger, et ce dernier a eu une fille muco, décédée il y a plus de 20 ans. Lui a-t-on proposé une greffe pulmonaire ? Est-ce un signe de défiance vis-à-vis de la transplantation pulmonaire... ou du grand-père lui-même praticien de la greffe ?

Alors, la greffe, le remède-miracle ? J'ai été quelque peu ébranlé dans mes convictions initiales, et sans devenir totalement sceptique vis-à-vis du bien-fondé de l'intervention, je me suis néanmoins interrogé sur le réel bénéfice de la transplantation, et sur l'intérêt éthique du « remplacement » d'une maladie par une autre : seize ans de vie supplémentaire quand on est une jeune femme, cela peut paraître assez considérable, mais quelle « injustice » cependant de mourir avant la cinquantaine ! Trois ans de vie en plus après avoir dépassé les 50 ans, c'est appréciable, mais à quel prix durant ces trois années ?¹⁷¹ La transplantation pulmonaire reste donc un traitement à haut risque, et une solution de dernier recours lorsque la maladie menace la vie. Le Docteur Virginie Colomb-Jung, précédente directrice médicale de VLM affirme : « Aujourd'hui, la greffe est la seule solution en cas d'insuffisance respiratoire terminale¹⁷²... »

Le témoignage de Karen Lebourg, patiente transplantée en décembre 2004, illustre bien cet avis :

¹⁷⁰ C. Martin, R. Kanaan, V. Boussaud, D. Grenet, D. Hubert, A. Munck, L. Lemonnier, P.-R. Burgel, « Causes of death in French cystic fibrosis patients: the need for improvement in transplantation referral strategies », *Journal of Cystic Fibrosis*, n° 15, 2016, p. 204-212.

¹⁷¹ Renvoi à la note de bas de page 146.

¹⁷² V. Colomb-Jung « Dossier : la greffe dans tous ses états », *La Lettre aux Adultes*, n° 68, été 2015, p. 7.

La transplantation doit rester le dernier recours dans notre maladie. Elle doit le rester car il y a toujours cette part de risques importants en opératoire et post-opératoire. Cela doit nous mettre tous en garde sur la préservation de notre santé, avant d'envisager la greffe comme la solution miracle qui élude tous les soucis de la mucoviscidose... je suis convaincue qu'il vaut mieux attendre le plus possible pour le projet d'une transplantation afin de pouvoir bénéficier de toutes les avancées scientifiques¹⁷³.

Ainsi que l'exprimait déjà un patient greffé¹⁷⁴, il n'envisage plus la mort à cause de la mucoviscidose, mais à cause de ses conséquences, comme le rejet de greffe, ou une infection bactérienne !

Les employeurs, de même que les MDPH, doivent assimiler le fait que la greffe ne signifie pas « la guérison » de la mucoviscidose, mais qu'elle entraîne des conséquences et de nouvelles contraintes à prendre en compte : par exemple, il est souvent nécessaire de maintenir le taux d'incapacité égal ou supérieur à 80% pour les adultes, s'ils ne peuvent reprendre une activité salariée qui pourrait entraîner la perte du bénéfice de l'AAH¹⁷⁵. Cette confusion entre greffe et guérison semblerait malheureusement courante ; de fait, pour la MDPH, la mucoviscidose a disparu du fait de la greffe, elle considère donc qu'un muco greffé est un patient guéri ! Cette confusion provient du fait que la MDPH ne prend pas en compte les conséquences de l'immunomodulation¹⁷⁶. Dans les greffes, ce traitement est poursuivi sur une durée longue au prix d'effets secondaires potentiellement graves : infections, syndrome lymphoprolifératif (cancer) liée à la réactivation de certains virus directement liés à l'immunodépression, néphrotoxicité, hépato-toxicité. Il convient aussi de prévoir ce qu'un patient greffé doit faire pour rester en pleine forme : modifications de

¹⁷³ K. Lebourg « La transplantation doit rester le dernier recours », *La Lettre aux Adultes*, n° 68, été 2015, p. 8.

¹⁷⁴ Voir dans le deuxième chapitre, le paragraphe 5.1.3 : « Le soutien psychologique... ».

¹⁷⁵ AAH : Allocation Adulte Handicapé (d'un montant actuel de 900 €/mois).

¹⁷⁶ L'immunomodulation est une approche thérapeutique qui consiste à modifier la balance des cytokines. Les cytokines sont les messagers chimiques de la communication intercellulaire. Elles jouent un rôle considérable dans le fonctionnement de tout le système immunitaire et au cours de l'inflammation. L'immunomodulation par injection de cellules du donneur dans le contexte d'une greffe d'organe a pour objectif de créer les conditions d'une tolérance spécifique aux organes greffés.

l'organisation du travail, allers-retours fréquents vers le centre de greffe, peur du rejet du greffon, multiplication des examens médicaux, nécessité du suivi post greffe (médical, social, psychologique), etc. Une difficulté soulignée est l'inégalité de traitement entre les différentes MDPH sur le territoire.

De fait, éviter ou retarder la transplantation est un réel objectif, qui paraît aujourd'hui concret avec les traitements ciblant les anomalies de la protéine CFTR pour certaines mutations¹⁷⁷. Lors de la même interview, Virginie Colomb-Jung précisait : « L'espoir est de retarder et même d'éviter la greffe par tous les moyens de préservation du capital respiratoire, grâce aux médicaments, à la kiné et aussi à l'activité physique et sportive associées à une bonne nutrition¹⁷⁸. »

6.2.3 La vie après la greffe

En 2007, un groupe de travail interne à l'association Vaincre la Mucoviscidose a rédigé pour « La Lettre aux Adultes » un dossier spécial intitulé « La vie après la greffe »¹⁷⁹. Aux légitimes interrogations rapportées par Sylvia Odié, et à l'interview du Dr. Marc Stern, réputé proche des patients, succèdent les témoignages de Laurence Bozza (« Une nouvelle vie ! »), Pascal Samson (« La greffe 17 ans après... »), Anne-Sophie Pavoine (« La greffe, l'espoir, la liberté ! »), Christine Besnard (« Mes greffes et moi ») et Catherine Brichard (« Un rêve peut devenir réalité... Il suffit d'y croire »). Certains de ces titres suffisent à saisir l'immense espoir apporté par la transplantation chez les patients concernés. J'ai néanmoins voulu retrouver des avis plus récents, issus d'un dossier presse associatif¹⁸⁰. Celui-ci a intégré trois témoignages de greffés, rendant compte de cette expérience hors du commun, aux effets parfois paradoxaux :

¹⁷⁷ C.-J. Davis « VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two F508del Alleles », *The New England Journal of Medicine*, n° 379, octobre 2018, p. 1599-1611.

¹⁷⁸ V. Colomb-Jung « La greffe dans tous ses états. Questions recueillies par les patients lors d'une rencontre annuelle », *La Lettre aux Adultes*, n° 68, été 2015, p. 7.

¹⁷⁹ Vaincre la Mucoviscidose, *La Lettre aux Adultes*, n° 57, février 2008.

¹⁸⁰ VLM, Vaincre la Mucoviscidose aux avant-postes de la transplantation pulmonaire, dossier de presse, Paris, mai 2016, p. 9.

- « Les premières années post-greffe furent assez chaotiques. Mais ça peut vous paraître étrange, j'oublie souvent que je suis malade ! Cette greffe est un cadeau de la vie¹⁸¹. »
- « J'avais sept heures de soins par jour, maintenant j'ai plein de temps libre que j'ai vite comblé. A chaque bilan, la greffe me rappelle qu'elle est là... J'ai des amies qui sont décédées sur liste d'attente, alors j'ai conscience d'avoir de la chance¹⁸². »
- « Un mois après la greffe, je respirais enfin librement. Une fois transplanté, j'ai eu l'impression que tous les risques étaient derrière moi alors qu'en fait, durant le premier mois de greffe, les risques sont grands, notamment en termes de rejet. J'ai conscience que mon état est précaire, je ne me sens pas en sécurité, mon souffle est remonté très vite, mais il peut redescendre à tout moment¹⁸³. »

Le Docteur Claire Dromer, qui a déjà pointé tous les bénéfices de la greffe pulmonaire, précise que celle-ci « peut être suivie de complications plus ou moins sévères, et impose donc une surveillance :

- du patient (en tant que tel) ;
- de la mucoviscidose (qui peut atteindre d'autres organes) ;
- du greffon (et de son risque de rejet)... »,

... de même « qu'elle permet de dépister précocement les complications iatrogènes... »

Enfin, la kinésithérapie doit être poursuivie pour réapprendre l'effort et se muscler, de même que l'éducation thérapeutique doit se poursuivre afin que le patient devienne de plus en plus acteur de sa prise en charge de greffé.

Parmi les évènements possibles après une greffe pulmonaire chez de jeunes couples, il en est un qui importe dans l'élargissement du foyer à la constitution d'une famille : c'est la grossesse d'une femme atteinte de mucoviscidose. La pathologie ne pose pas de problème particulier pour le cours de la grossesse, de même que celle-ci n'aggrave pas la mucoviscidose, si l'état respiratoire et la fonction nutritionnelle de la femme sont bons

¹⁸¹ Témoignage de Florence, patiente, 45 ans en 2016, greffée en 2003.

¹⁸² Témoignage de Karen L., patiente, 30 ans en 2016, greffée en 2004.

¹⁸³ Témoignage de Jean-Philippe D. patient de 41 ans en 2016, greffé en 2008.

avant qu'elle ne tombe enceinte. En revanche, s'ils sont mauvais, la grossesse peut représenter un risque pour la femme. Il est donc préférable de parler avec le médecin spécialiste et de faire le point avant d'envisager une grossesse. On trouvera des éléments supplémentaires à la réflexion sur la conjugalité et la vie familiale en annexe de cette étude¹⁸⁴.

6.3 Une nouvelle maladie : l'immunosuppression

La question de l'immunosuppression est soulevée avec justesse par Pierre Guérin, ancien président de l'association : « La greffe des poumons n'est pas une guérison de la maladie. C'est plutôt une nouvelle contrainte. »¹⁸⁵ C'est toute la question de l'immunosuppression, qui entraîne une observance médicamenteuse quotidienne particulièrement serrée. Pour éviter le rejet du greffon pulmonaire, considéré comme un « hôte » étranger, sont prescrites bon nombre de molécules médicamenteuses, à commencer par la ciclosporine, qui fut l'un des premiers traitements anti-rejets (à laquelle on substitue aujourd'hui le Tacrolimus®, l'Everolimus®, le Mycophénolate®, le Mophétil®, etc.) Les médecins considèrent que les corticoïdes font aussi partie du traitement antirejet. L'ablation totale des deux poumons traite la mucoviscidose pulmonaire, mais l'introduction de nouveaux poumons ne peut être considérée comme un simple remplacement, en raison du système immunitaire qui rejette a priori tout « corps » étranger. Ne rien faire revient à laisser se développer une agression contre l'hôte, fatale à court ou moyen terme, il s'agit donc clairement d'une nouvelle pathologie, induite par un système HLA¹⁸⁶ actif. Le traitement à mettre en place consiste donc à supprimer les défenses immunitaires de l'organisme, afin de tolérer l'introduction des nouveaux poumons. Cependant, cette suppression affaiblit considérablement l'organisme contre toutes les autres agressions

¹⁸⁴ Voir en annexe n° 9 : « La grossesse après une transplantation pulmonaire ».

¹⁸⁵ P. Guérin « Respirer avec les poumons d'un autre », *Sciences et Avenir*, cahier partenaire, n° 836, octobre 2016, p. 3.

¹⁸⁶ HLA : *Human Leucocyte Antigen* (Complexe d'Histocompatibilité Humaine)

bactériennes, virales, parasitaires... Il a donc fallu trouver une « parade » pour concilier immunité d'une part et immunosuppression d'autre part¹⁸⁷.

Un autre président de l'association « Vaincre la Mucoviscidose », Patrick Tejedor (2013-2016), rappelait opportunément : « Contrairement à une idée reçue par certains, la transplantation ne guérit pas la mucoviscidose. Elle prolonge la vie, ce qui est fondamental, mais la mucoviscidose reste. On est passé d'une maladie à une autre maladie. Certes, vivre avec de nouveaux poumons change considérablement la vie, car il n'y a plus de kinésithérapie respiratoire, plus d'aérosols, mais vivre reste encore un combat¹⁸⁸. »

Les recherches actuelles portent aussi sur l'analyse d'autres facteurs prédisposant au rejet, qu'il soit aigu ou chronique, comme l'âge du donneur, la différence d'âge entre donneur et receveur, la durée d'ischémie (c'est-à-dire le temps pendant lequel le greffon est privé de circulation sanguine). De plus, certaines contre-indications se révèlent absolues, car elles rendraient la greffe, par l'immuno-modulation qu'elle impose, plus dangereuse que l'évolution spontanée de la maladie. C'est le cas de certaines infections non contrôlées (hépatites actives B ou C, tuberculose non traitée, infection par le virus HIV...), et de maladies chroniques comme les cancers évolutifs, les maladies neuromusculaires dégénératives et l'ostéoporose très évoluée.

6.3.1 Le rejet aigu

Un traitement immunosuppresseur est indispensable après une greffe pulmonaire pour éviter que l'organisme ne développe une réaction de rejet. Le système immunitaire du receveur, programmé afin d'éliminer tout « intrus », va donc tenter de le détruire par une

¹⁸⁷ Il est permis de s'intéresser à ce propos aux études menées à l'Université de Strasbourg, dans l'équipe Inserm UMR1121 « Biomatériaux et Bio-Ingénierie » de Philippe Laval, qui a créé en 2015 un film biologique antimicrobien, antifongique et anti-inflammatoire, destiné à recouvrir certains dispositifs médicaux implantés lors de greffes ou de prothèses.

¹⁸⁸ P. Tejedor « 33 projets de recherche en transplantation pulmonaire pour faire évoluer les pratiques », *Vaincre*, n°139, décembre 2013, p. 27.

réaction de rejet aigu (souvent nommé humoral). Cela peut se solder par une perte de fonction respiratoire irréversible.¹⁸⁹

Il est donc primordial que cette réaction soit supprimée, sinon sérieusement atténuée, sinon elle pourrait aboutir à la perte irrémédiable du greffon pulmonaire. C'est la raison principale de l'administration à vie de ce traitement, composé de trois molécules différentes :

- Un inhibiteur de la calcineurine (enzyme essentielle au fonctionnement des lymphocytes T)¹⁹⁰ ;
- Un médicament anti-métabolite (pour limiter la prolifération des lymphocytes T et B et la sécrétion d'anticorps)¹⁹¹.
- Un corticostéroïde (pour ses effets inhibiteurs au niveau des différents types cellulaires du système immunitaire).

On évoque aujourd'hui d'autres substances, comme les plasmaphérèses répétées, qui consistent à échanger le plasma du receveur pour épurer les anticorps, ainsi que les immunoglobulines intraveineuses à doses élevées, afin d'empêcher les anticorps de se fixer sur le greffon. La photo-chimiothérapie extracorporelle (PCE) a pour principe d'irradier les lymphocytes pour les rendre moins agressifs. Cette technique, reconnue comme efficace, est très contraignante, car elle oblige le patient à se rendre dans un service hospitalier spécialisé, en moyenne une demi-journée, trois fois par semaine. Enfin, il est aujourd'hui reconnu que l'amélioration des pratiques chirurgicales et des traitements immunosuppresseurs ont contribué à la mise au pas du rejet aigu de greffon.

¹⁸⁹ A noter que l'immunosuppression pourrait connaître une voie nouvelle, après l'aventure vécue par une femme australienne qui, après une allogreffe du foie, a vu son groupe Rhésus et son système immunitaire remplacés naturellement par celui de son donneur d'organes ! Par conséquent, son corps ne rejetait plus le nouveau foie, et elle n'a plus eu besoin de prendre de traitements immunosuppresseurs... (S. Simal « Rencontre des Patients Adultes, atelier Greffe » *La Lettre aux Adultes*, n° 64, été 2012, p. 11).

¹⁹⁰ Types d'inhibiteurs de la calcineurine : Neoral® et Prograf® (produits issus de champignons).

¹⁹¹ Type d'anti-métabolite : Azathioprine.

6.3.2 La défaillance chronique du greffon pulmonaire

Plus grave, la bronchiolite oblitérante est « vraiment le mot qui fait peur, le mot qui tue, au sens propre comme au figuré... »¹⁹² Elle est nommée aujourd'hui « défaillance chronique du greffon pulmonaire¹⁹³ », car la bronchiolite oblitérante ne représente que l'aspect obstructif de ce syndrome, qui comporte une forme restrictive¹⁹⁴. C'est la forme la plus fréquente de rejet chronique de greffe pulmonaire, comme l'explique le Professeur Magnan :

Les mécanismes qui conduisent au rejet chronique restent mal connus. L'hypothèse généralement retenue est que les agressions continues contre l'épithélium bronchique (infections, réactions immunitaires, pollution, tabagisme...) maintiennent un contexte inflammatoire, et provoquent un processus de réparation aberrant qui se traduit par une obstruction des bronches par un tissu fibreux. Ce rejet chronique est par ailleurs imprévisible, et les traitements actuels sont peu efficaces une fois qu'il est installé¹⁹⁵.

La bronchiolite oblitérante se caractérise par une dégradation irréversible et très sévère de la fonction respiratoire, avec en plus, l'apparition d'un déficit respiratoire progressif et l'obstruction des voies respiratoires, pouvant mener à l'insuffisance respiratoire chronique et à une ischémie du greffon, c'est-à-dire un déficit ou un arrêt de la circulation sanguine, privant ainsi les cellules d'apport en oxygène et entraînant leur nécrose. Cette complication est observée selon les études chez 35% à 65% (moyenne de 50%) des patients, cinq ans après la greffe¹⁹⁶, et ce malgré la prise d'un traitement immunosuppresseur. Le syndrome de bronchiolite oblitérante reste la première cause de mortalité après une greffe pulmonaire.

¹⁹² Laurent, patient « La bronchiolite oblitérante », *La Lettre aux Adultes*, n° 65, avril 2013, p. 34.

¹⁹³ Dont l'acronyme anglo-saxon largement usité aujourd'hui est CLAD, pour : *Chronic Lung Allograft Dysfunction*.

¹⁹⁴ Cette forme porte l'acronyme anglo-saxon RAS : *Restrictive Allograft Syndrome*.

¹⁹⁵ A. Magnan « Lutter contre les risques de rejet et les dysfonctionnements du greffon », *Dossier de presse « Vaincre la Mucoviscidose aux avant-postes de la transplantation pulmonaire »*, Paris, mai 2016.

Se pose alors la question de la possibilité de stabilisation de la bronchiolite oblitérante. La re-transplantation est une intervention possible, et parfois indispensable. Globalement, elle obtient des résultats un peu moins bons qu'une première transplantation. Les deux principales causes sont l'augmentation de la difficulté technique de réalisation de cette intervention et un terrain trop réactif risquant d'être également délétère pour le nouveau greffon. Cependant, certaines publications ont présenté des résultats très satisfaisants après re-transplantation¹⁹⁷.

Pour la seule année 2017, sur 4554 greffes pulmonaires cumulées pratiquées dans le monde, on a recensé 173 re-transplantations¹⁹⁸. En France, entre 2008 et 2013, on a compté entre 4 et 14 re-transplantations par an suite à l'échec d'une première greffe, soit un ratio situé entre 1% et 4% des interventions sur le poumon.

6.3.3 Les complications métaboliques

Les complications ne s'arrêtent pas là, car il est possible de rencontrer des symptômes liés aux effets secondaires des médicaments immunosuppresseurs¹⁹⁹ :

- Céphalées en raison d'une hypertension artérielle non-traitée, à cause de la toxicité du traitement immunosuppresseur.
- Soif et perte de poids dans le cas d'un diabète, conséquence possible de l'association des corticoïdes aux autres immunosuppresseurs. Mais il faut aussi admettre qu'environ un tiers des patients atteints de mucoviscidose présentent un diabète insulino-dépendant (DID) avant la greffe. Celui-ci n'est ni de type 1, ni de type 2 comme les autres

¹⁹⁶ B. Blanquart « Greffe pulmonaire : prévenir la dysfonction du greffon », *site web Esanum*, septembre 2019, (consulté le 15 juin 2020).

¹⁹⁷- N. Dabboubi « Les indications à une retransplantation pulmonaire : une approche selon la méthode DELPHI », Mémoire de maîtrise en médecine, Lausanne, décembre 2012.

- C. Picard, A. Roux « Retransplantation pulmonaire », *Le Courrier de la Transplantation*, n° 3-4, décembre 2019.

¹⁹⁸ ISHLT Registry, « Adult and pediatric lung re-transplants, re-transplants by year and age group », *Lung Transplantation*, données 2019, p. 13.

¹⁹⁹ Les pourcentages avancés proviennent du Registre International ISHLT pour une population de greffés pulmonaires sans indication de la maladie initiale : mucoviscidose, BPCO, cancer...

diabètes communément rencontrés. Il s'agit d'un diabète spécifique à la mucoviscidose, nommé par son acronyme CFRD²⁰⁰. De fait, le dysfonctionnement de la protéine CFTR est responsable d'une baisse de production d'insuline au niveau du pancréas, en agissant directement sur sa sécrétion²⁰¹. A noter que plus de 80% des patients développent un diabète cinq ans après la greffe.

- Dans 42% des cas, augmentation du cholestérol ou des triglycérides dans le sang, appelée hyperlipémie.

- Insuffisance rénale chronique chez 21% des patients. De fait, les cures d'antibiotiques pré-greffe contenant des aminosides peuvent être toxiques pour le rein. Parmi les patients greffés pour mucoviscidose, 3% vont en dialyse, et 1% doivent subir une greffe rénale.

Il s'agit donc de traiter ces « nouvelles maladies ».

6.3.4 Les complications post-opératoires

On peut toujours craindre des complications, classiques mais rares, lors de certains examens invasifs pratiqués régulièrement après la greffe ; c'est le cas des fibroscopies bronchiques, chargées d'explorer la trachée et les bronches souches et secondaires à l'aide d'un endoscope : ces complications se présentent dans les heures suivant l'examen sous la forme d'une raucité de la voix, ou d'une fièvre s'il y a eu lavage bronchique alvéolaire²⁰².

6.4 Avec l'apparition d'une « nouvelle maladie »... celle de nouveaux traitements !

Romain, patient greffé en 2009 à l'âge de 18 ans, à qui « il ne restait que 15% de capacité pulmonaire pour (sur)vivre », déclare quatre ans plus tard : « La greffe, c'est

²⁰⁰ CFRD : Cystic Fibrosis Related Diabetes. Selon Pierre Parrad, « il faut se battre pour la généralisation de ce terme. Un patient muco se retrouvant dans un service hospitalier non-muco voit son diabète se déséquilibrer fortement, du fait de la méconnaissance du corps médical quant à cette forme de diabète spécifique à la mucoviscidose. » (Courriel du 28 juillet 2020).

²⁰¹ P. Baltzinger, L. et R. Kessler et al. « Greffe combinée de poumon et d'îlots pancréatiques : une nouvelle alternative thérapeutique dans la mucoviscidose », *Diabetes and Metabolism*, vol. 41, n° S1, mars 2015, p. 31.

²⁰² Appelé souvent par son acronyme LBA.

comme une maladie à part entière, avec son traitement très rigoureux, une hygiène de vie stricte, des bilans et des examens de contrôle lourds... Je ne suis pas guéri, loin de là !²⁰³ »

C'est aussi l'avis de médecins, comme le Dr. Isabelle Donner-Boucher, pneumologue au CRCM de Nantes, qui témoigne : « La greffe impose au patient de nombreux médicaments qu'il va devoir prendre à vie, une surveillance quotidienne de son VEMS, ainsi qu'une vigilance accrue à certains signes comme la fièvre ou la fatigue, qui peuvent être des signes précoces de rejet²⁰⁴. » Cet avis est partagé par Pierre, patient greffé de 37 ans en 2016, qui estime que « la greffe a quelque peu bouleversé mon rapport aux médicaments, car je me suis retrouvé avec de nouveaux traitements... J'ai deux traitements, celui pour la mucoviscidose, celui pour la greffe²⁰⁵. »

Du point de vue des médicaments, une autre complication est liée à l'iatrogénie chimique qui les lie. Des interactions peuvent réduire l'efficacité d'un ou de plusieurs médicaments, ou d'augmenter le risque d'effets indésirables et de toxicité. Par exemple, les personnes ayant bénéficié d'une greffe de poumon ne sont pas éligibles, à l'heure actuelle, à un traitement ciblé, tel que Kalydeco® ou Orkambi®. Administrer ces deux médicaments en même temps que les immunosuppresseurs risquerait de ralentir leur élimination et d'entraîner une toxicité²⁰⁶.

Le traitement médicamenteux quotidien est complété par la surveillance du VEMS à l'aide d'un dispositif comme le Spirotel®... En cas de diminution du VEMS, un contrôle clinique doit être réalisé à l'aide de la pléthysmographie : c'est le meilleur moyen actuel de dépistage du rejet chronique du greffon. Les explorations fonctionnelles respiratoires (et parfois le scanner) sont à réaliser tous les trois mois. Un autre examen indispensable après la greffe est la fibroscopie bronchique, qui permet de faire la différence entre une

²⁰³ Romain (patient), « Je ne suis pas guéri, loin de là ! », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 20.

²⁰⁴ I. Donner-Boucher « Faire 'ami-ami' avec le greffon », n° 139, décembre 2013, p. 23.

²⁰⁵ Pierre P. (patient), « Dossier : les médicaments, ces compagnons pour la vie », *Vaincre*, n° 147, février 2016, p. 27.

²⁰⁶ On retrouve un phénomène quasi-identique avec certains produits naturels –tels le pamplemousse, ou certaines plantes dans le cadre de la phytothérapie – qui peuvent interférer avec le métabolisme des médicaments.

complication infectieuse et un épisode de rejet aigu du greffon. Enfin, d'autres examens complémentaires peuvent être requis pour vérifier l'existence de complications comme l'HTA²⁰⁷, le diabète, l'insuffisance rénale ou l'ostéoporose...

Le traitement immunosuppresseur particulièrement marqué peut aussi être à l'origine d'infections bactériennes, qu'il s'agisse de bactéries dites communautaires, de germes de la colonisation propre au patient (notamment au niveau des sinus), ou du fait du geste opératoire. Le traitement préconisé dans ce cas est la cure d'antibiotiques en I.V. (associée parfois à l'aérosolthérapie pour viser les sinus). Autre infection possible due à l'immunosuppression : les virus communautaires, qui peuvent être délétères pour le greffon ; c'est le cas du virus de la grippe ou du VRS (virus respiratoire syncytial) : la vaccination antigrippale systématique annuelle et l'administration d'antiviraux sont les traitements recommandés. Quant aux infections fongiques toujours possibles suite à un traitement immunosuppresseur, elles concernent essentiellement deux champignons : *Candida* (qui entraîne une mycose oro-pharyngée), sans gravité, et *Aspergillus fumigatus*, aux conséquences plus sérieuses : infection des sutures bronchiques ou du tissu pulmonaire, avec risques d'exposition à un environnement humide et poussiéreux²⁰⁸.

La cortisone, un des trois piliers de l'immunosuppression, peut être incriminée dans le développement d'une possible ostéoporose, traitée par une supplémentation en vitamines D et en calcium, voire des perfusions de biphosphonates.

Les nouveaux traitements pour traiter l'immunosuppression font l'objet d'une mutualisation des connaissances, des savoir-faire, des réflexions, à l'échelle mondiale : « VLM a pour ambition de dynamiser la recherche sur la mucoviscidose en France, en y intégrant une dimension internationale²⁰⁹. » A ce titre, elle participe très activement à ces

²⁰⁷ HTA : Hypertension Artérielle.

²⁰⁸ Dans la lutte contre les infections fongiques, il convient de citer le projet actuel Muco Fong de Laurence Delhaes, soutenu par l'association. Il s'agit d'un protocole standardisé d'inhalation d'espèces fongiques dans la mucoviscidose. Il a été succinctement présenté aux Entretiens de la Mucoviscidose à Rennes en 2019. Une stratégie de repositionnement s'effectue actuellement à partir d'une molécule antifongique, afin d'aboutir à la « production » d'une prothèse moléculaire qui restaure le transport ionique.

²⁰⁹ VLM, *Rapport annuel*, données 2008, p. 22.

instances mondiales. Il convient de mentionner le dynamisme et le haut niveau de la recherche mondiale menée dans le cadre de la mucoviscidose, au vu de l'analyse des indices bibliographiques disponibles : plus de 30 000 articles consacrés à la mucoviscidose sont répertoriés dans Pub Med, la plus grande base de données de bibliographie médicale.

Surtout, il convient de mentionner la tenue du 11^e Congrès International sur la transplantation pulmonaire, qui s'est déroulé à Paris les 25 et 26 septembre 2014. Des intervenants du monde entier ont proposé un programme de qualité, autour de thématiques classiques, telles la compréhension du rejet aigu et chronique ou les stratégies d'immunosuppression. D'autres techniques plus récentes ont également été mises à l'honneur :

- le fait que le reconditionnement des greffons pulmonaires est désormais couramment utilisé dans le monde, et que la survie des patients est comparable à celle des patients ayant un greffon conventionnel.
- L'utilisation des greffons issus de donneur à cœur arrêté, pratique courante aux États-Unis, en Espagne et en Australie. A noter que l'autorisation de cette technique en France permet désormais d'augmenter sensiblement le nombre de greffons disponibles.

Des projets de recherche financés par VLM ont donné lieu, lors de ce congrès, à des présentations orales, dont l'équipe COLT, avec quatre communications. De même, le projet sur la greffe d'îlots pancréatiques combinée à la greffe bi-pulmonaire chez le patient atteint de mucoviscidose et porteur d'un diabète, a fait l'objet d'une communication orale par l'équipe du service de diabétologie du CHU de Strasbourg. De fait, l'existence d'un diabète préexistant chez la moitié des patients adultes augmente les risques de complications post-opératoires ; cette greffe d'îlots pancréatiques doit permettre une production d'insuline capable de contrôler le diabète pendant cette délicate période post-opératoire. La survie des patients opérés pourrait s'en trouver fortement augmentée. On peut d'ailleurs signaler que ces travaux ont été nominés à l'occasion de la 10^e édition des Victoires de la Médecine, qui s'est déroulée le 2 décembre 2010. Cette nomination a donc marqué la reconnaissance du caractère novateur du projet alsacien.

TROISIEME CHAPITRE : La ressource associative

La loi de 1901¹ définit ainsi ce qu'est une association : « la convention par laquelle deux ou plusieurs personnes mettent en commun, d'une façon permanente, leurs connaissances ou leur activité dans un but autre que de partager des bénéfices². » De ce fait, elles s'opposent aux objectifs des sociétés civiles et commerciales. L'association est aussi un moyen de structurer l'action concertée par l'utilisation de règles communes admises par tous les participants³.

La création d'une association est à la croisée de deux libertés fondamentales, celle de s'associer avec qui l'on veut, et celle de ne pas s'associer avec telle ou telle autre personne. Par nature, l'action d'une association est ouverte sur la société... [Elle permet] de créer un être juridique capable, éventuellement, de poursuivre son action au-delà de ses fondateurs. Le principe de gouvernance des associations est éminemment démocratique... [et] le seul organe à détenir le pouvoir en son sein est l'assemblée générale. L'association, enfin, est un acteur économique. A cet égard, l'administration fiscale les regarde avec l'indépendance qu'elle a en toute chose⁴.

Le tissu associatif français est numériquement considérable : en 2019, on comptait 1,5 million d'associations actives, toutes finalités confondues⁵. Environ 70 000 associations sont créées chaque année, et 22 millions de français adhèrent à au moins une association,

¹ Loi du 1^{er} juillet 1901 relative au contrat d'association, et décret du 16 août 1901 pris pour l'exécution de la loi du 1^{er} juillet 1901 relative au contrat d'association. Ces textes ont été promulgués sous l'autorité du président du Conseil Waldeck-Rousseau.

² Définition du Petit Larousse sur Internet, consulté le 6 janvier 2020.

³ Dans les départements d'Alsace et la Moselle, ce sont les articles 21 à 79-III du Droit Civil local (ancienne loi allemande, dite de 1908) qui régissent le fonctionnement des associations, et non la loi 1901 appliquée dans le reste de la France.

⁴ P. Arnaud, *Créer et gérer une association*, Editions Studyrama Pro, Levallois-Perret, 2019.

⁵ Chiffres de l'INJEP (Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire) – [en ligne] <<https://injep.fr>> (consulté le 5 janvier 2020), et statistiques dans : « La France associative en mouvement », *Recherches et Solidarités*, Paris, 2017.

soit 45% des plus de 18 ans. En 2016, on estime à 16 millions le nombre de bénévoles impliqués dans des associations en France. Le budget cumulé du secteur associatif est de 113 milliards d'euros, ce qui correspond à 3,4% du PIB. La valeur monétaire du bénévolat se situerait entre 1 et 2% de ce PIB. Enfin, on compterait 1,8 million de salariés à temps plein ou partiel dans le secteur associatif, ce qui correspond à environ 8% du nombre d'emplois salariés⁶.

1. Les associations de patients

Les associations de patients se comptent aujourd'hui par centaines en France, soit très exactement 2 663 d'entre elles déclarées pour l'année 2015⁷, et par milliers à l'échelle européenne ou mondiale. Elles entrent dans la catégorie de la « défense des causes, droits et intérêts », au nombre de 217 000 en 2013⁸, dont 13 000 revêtant le statut d'employeur.

Leur présence dans le monde de la santé est devenue une donnée coutumière, surtout avec l'avènement de maladies contagieuses à propagation rapide (sida, hépatite C...), et la survenue de nombreuses maladies chroniques et de l'ensemble des maladies orphelines. Les dimensions du handicap et de la santé mentale donnent elles aussi prétexte à regroupement associatif. A titre d'exemple, en France, chaque période hivernale (en général le premier week-end de décembre) est rythmée par la campagne du Téléthon menée par l'AFM (Association Française contre les Myopathies) depuis 1958, devenue AFM-Téléthon pour davantage de visibilité en 1987.

Progressivement, les associations de malades ont été amenées à affirmer le rôle irremplaçable des patients dans la lutte contre leur maladie. Cela s'est traduit par l'engagement de plus en plus actif de certaines d'entre elles dans le domaine de la

⁶ Grande cause nationale 2014 [En ligne] <www.jaimetonasso.org>, (consulté le 2 janvier 2020).

⁷ Ce chiffre nous a été communiqué par François Blanchardon, président de France-Assos-Santé Auvergne Rhône-Alpes en 2017. Le site web <Allodocteurs.fr> quant à lui recense entre 14 000 et 15 000 associations de « patients », au sens le plus large du terme (comme l'aide aux victimes, l'accompagnement dans les droits médico-sociaux, etc.).

⁸ Soit 17% du nombre total des associations déclarées.

recherche⁹. Un dossier du quotidien « La Croix » présente l'enjeu : « Dans de nombreux domaines, les associations jouent un rôle de laboratoire d'idées, imaginant et testant des dispositifs qui sont ensuite repris par les pouvoirs publics. »¹⁰ L'éditorial du même journal ajoute :

Il y a encore de nombreux domaines où l'État compte sur les associations pour trouver des solutions (...) C'est pourquoi, à la FONDA¹¹, nous défendons la création de communautés d'action regroupant à la fois les autorités et les associations. Ce serait l'occasion de trouver de nouvelles stratégies là où les dispositifs publics ont leurs limites¹²... Mises bout à bout, les initiatives de ces associations ont permis à des individus et des familles de mieux vivre, de mieux se soigner, de renouer avec le travail, de retrouver une vie sociale. Et ce grâce à une méthode éprouvée depuis longtemps dans le monde associatif, qui tient en trois mots : repérer, coopérer, expérimenter. Repérer les difficultés, coopérer pour faire avancer un projet, expérimenter les solutions¹³.

Cet avis semble partagé par Yves Gillerot, dans son récent livre : « Il convient de rappeler qu'EURORDIS¹⁴ et les associations de patients sont, et de loin, les principaux moteurs de la lutte contre les maladies rares¹⁵ ».

⁹ En France, la palme de la notoriété va à l'AFM-Téléthon dans sa lutte contre les maladies neuromusculaires, puis génétiques, dont la myopathie fut la première combattue. Elle partage cette palme avec l'association AIDES dans sa lutte contre le sida. Je me permets également citer les associations de patients avec lesquelles j'entretiens des relations de simple adhésion, voire de bénévolat et partenariat : l'Association contre les Maladies Mitochondriales, l'Association Charcot-Marie-Tooth, l'Association Hémochromatose-France, l'Association France-Alzheimer, l'Association Huntington-France, l'Association des X-Fragiles « Mosaïques ». A noter que 125 associations françaises de patients sont recensées dans le réseau international EURORDIS (qui compte 869 associations dans 71 pays) en juin 2018.

¹⁰ J.-B. François « Les bonnes idées des associations », *La Croix*, n° 40369, 18 décembre 2015, p. 1.

¹¹ FONDA : il s'agit d'un think tank ouvert et coopératif, où les idées peuvent circuler et le débat s'engager librement. Elle se présente comme une « fabrique associative ». Voir : <https://www.fonda-asso.fr>.

¹² Y. Blanc, préfet du Vaucluse, dans *La Croix*, n° 40369, 18 décembre 2015, p. 3.

¹³ F. Couret « Editorial », *La Croix*, n° 40369, 18 décembre 2015, p. 1

¹⁴ EURORDIS : *European Organization for Rare Diseases*.

2. Rappel historique à propos des associations de patients

La question essentielle de ce travail consiste à étudier comment une association de patients a pu œuvrer pour promouvoir une thérapeutique innovante telle que la greffe pulmonaire. Cette question est à resituer dans le contexte plus large de la mise en place des associations de malades, dont les premières se sont organisées entre les deux guerres mondiales, d'abord aux États-Unis, puis en Europe. Dans un premier temps, il s'agissait de passer d'une posture individuelle et quelque peu solitaire, passage cependant nécessaire, à un souci de l'autre, de *l'alter ego*, afin de créer une dimension collective face à la maladie. Se posait ensuite la question politique – et sans-doute déjà éthique – de la place des groupes de citoyens face à l'État, censé jusque-là organiser et fédérer les initiatives propres à la santé publique.

Les orientations que les associations de patients ont été amenées à prendre vis-à-vis de la recherche scientifique et médicale sont assez récentes. Catherine Barral, sociologue au Centre Technique National d'Etudes et de Recherches sur les Handicaps et les Inadaptations (CTNERHI), a très bien montré comment les associations de malades se sont développées en France, essentiellement en les resituant dans le secteur associatif du handicap physique¹⁶ ou des maladies orphelines. Plus récemment, la sociologue Eve Gardien¹⁷ a retracé un historique très argumenté sur les regroupements de patients, aboutissant au final à la notion de pairs-aidants (ou accompagnement par les pairs). De fait, beaucoup s'accordent à situer l'apparition des premières associations de malades en 1935, dans le cadre du mouvement des *self-help-groups* initiés aux États-Unis, avec les personnes touchées par les pathologies liées à l'alcoolisme (*Alcoholics Anonymous*). En France, l'Association des Paralysés de France (APF), qui regroupe les poliomyélitiques, avait vu le

¹⁵ Y. Gillerot, *Les maladies rares. Du diagnostic à la prise en charge*, Bruxelles, Mardaga, 2019.

¹⁶ C. Barral et al. *Naissance et développement du mouvement de lutte contre les maladies neuromusculaires en France (1958-1982)*, Convention AFM/CTNERHI (Centre Technique National d'Etudes et de Recherches sur les Handicaps et les Inadaptations), Paris, 1991.

H.-J., Sticker, *Corps infirmes et sociétés*, Aubier, Paris, 1982.

¹⁷ E. Gardien, *L'accompagnement et le soutien par les pairs*, Presses Universitaires de Grenoble, 2017.

jour deux ans plus tôt, en 1933¹⁸. Cette puissante association avait su fédérer les personnes porteuses d'un handicap moteur autour de la reconnaissance progressive de leur propre force collective, en engageant l'État à prendre ses responsabilités, et à garantir aux personnes handicapées qu'elles puissent exercer pleinement leurs droits fondamentaux¹⁹. Plus tard, sur le même modèle (dont celui de gestionnaire d'établissements), voit le jour l'importante fédération d'associations « UNAPEI » (Ex-Union Nationale des Amis et Parents des Enfants Inadaptés, devenue de nos jours « Unapei » - en minuscules -, ou Union nationale des associations de parents de personnes handicapées mentales et de leurs amis).

3. Les fonctions et les formes d'associations

3.1 Des groupes de patients acteurs de leur vie personnelle

Selon la posture du *self-help*, l'individu doit être pour lui-même son meilleur soutien. Il doit prendre en main son bien-être et sa conduite, ses responsabilités et son pouvoir d'agir. Cette entreprise d'élévation morale de soi-même a été initialement décrite dans un ouvrage écrit en 1897 pour la jeunesse américaine, « *Self Help* », par Samuel Smiles²⁰. Une grande importance y est accordée à l'éducation et à la formation, accompagnée d'une certaine qualité de l'être : pugnacité, patience, application, goût de l'effort, énergie, courage... L'autodidaxie, l'autodiscipline et le contrôle de soi sont les maîtres-mots de cette posture. Ce sont les modèles du pionnier et de l'inventeur, très présents aux États-Unis. Viser prioritairement son propre changement peut permettre de faire face à des épreuves de la vie, et de s'armer personnellement, avant de le faire avec d'autres.

¹⁸ Il conviendrait également de citer ici l'Association pour l'insertion sociale et professionnelle des personnes handicapées (ADAPT), née en 1929.

¹⁹ Initialement, les fondateurs (André Trannoy, Clothide Lamborot, Jacques Dubuisson et Jeanne Henry) de ce qui est devenu ultérieurement l'APF ont mis sur pied l'Association des Paralysés et Rhumatisants (APR), dans le sillage de l'Amicale des Instituts et Hospices Orthopédiques. Elle portera cette appellation jusqu'à la Seconde Guerre Mondiale, pour s'appeler ensuite l'APF, au moins à partir de 1949. Elle édite un journal d'une remarquable longévité, puisqu'il paraît depuis plus de 80 ans, avec le même titre combatif : « Faire Face », accompagné en 1938 d'une citation latine tirée de l'Enéide de Virgile : « *Non ignara mali, miseria succurere disco* », traduit ainsi en français : « Sachant ce qu'est souffrir, j'apprends à soulager ».

²⁰ S. Smiles, *Self Help, with illustrations of conduct and perseverance*, John Murray Edition, Londres, 1897.

3.2 Des groupes d'entraide et de soutien émotionnel

En consultant la littérature spécialisée, il apparaît que les pionniers associatifs ont voulu démontrer l'expérience des usagers de la santé, imaginant être les plus qualifiés pour comprendre leur situation, et pour mettre en place des solutions aux problèmes rencontrés. Il s'agissait alors surtout de groupes d'entraide et de soutien social et émotionnel pour les patients et leurs familles (*help*), mais peu à peu également de l'affirmation d'une identité collective et d'un support de ré-affiliation sociale, à partir de la prise en main de soi-même (*self*)²¹.

Les *self-help-groups* à la française se sont répandus à partir des années 1950, d'abord au sein-même de l'APF, puis de manière scindée avec la création de l'AFM, surtout pour répondre au besoin des parents d'enfants gravement malades, afin de refuser la capitulation face à des pathologies rares et au pronostic vital engagé. C'est « au nom de leurs enfants²² » que la cause est désormais défendue, une cause portée dans l'espace public, par l'organisation de journées d'étude et de réunions d'information, tout en élaborant un discours offensif contre la maladie. Il paraît important de noter que cet engagement se situe dans le prolongement de divers mouvements, comme les mouvements d'entraide, déjà cités, mais aussi les mouvements pour les droits civiques (*advocacy*), les mouvements féministes, le mouvement consumériste (défense des consommateurs), et les sociétés de secours mutuel.

Le modèle associatif de l'entraide semble encore dominant dans les maladies chroniques, et il présente deux caractéristiques :

- Fonder l'identité du groupe de malades sur la reconnaissance mutuelle et l'aide entre semblables ; ce fut le cas de cette association américaine déjà citée, *Alcoholics Anonymous*, qui estima que « c'est contre le seul traitement psychiatrique dont ils font alors l'objet, et dont ils estiment qu'il ne tient absolument pas compte de ce qu'ils vivent au

²¹ E. Gardien, *L'accompagnement et le soutien par les pairs*, Presses Universitaires de Grenoble, 2017, p. 32.

²² C. Barral, F. Paterson F. « L'Association Française contre les Myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative de la maladie », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 12, n°2, 1994, p. 98.

quotidien, que des alcooliques décident de se réunir pour échanger leurs expériences. »²³ Ce soutien entre pairs est fondé sur le volontariat et la libre adhésion de chaque personne, et il se décline en soutien moral, partage d'expériences et d'émotions, rencontres régulières, approche globale de la personne. La dynamique collective est structurée autour des douze traditions et promesses des Alcooliques Anonymes. Le mouvement s'est implanté en France dans les années 1960, grâce à l'ouvrage de Joseph Kessel²⁴.

Le principe du soutien entre pairs connu en France une certaine réputation dans d'autres cadres, comme les pathologies chroniques pouvant devenir létales, tels le diabète, l'hémophilie, la sclérose en plaques : les malades atteints de ces pathologies quittent les grandes associations gestionnaires d'établissements pour personnes handicapées physiques (créées entre les deux guerres pour la réinsertion des invalides de guerre, et, plus tard, des infirmes civils), pour créer leurs propres associations. Selon eux, « la vie avec une maladie au long cours et souvent évolutive génère des problèmes que la prise en charge proposée par ces établissements, essentiellement conçue pour les handicaps acquis, ne permet pas de prendre en compte. »²⁵

- Etablir un partage des tâches et des prérogatives entre les malades et les professionnels²⁶ ; il s'agit donc de penser le monde des patients et celui des professionnels comme deux mondes sociaux différents mais complémentaires. Cette organisation n'est pas toujours allée sans heurts, ni sans conflits d'autorité entre deux formes d'expertise censées se compléter l'une l'autre : celle des professionnels, basée sur des connaissances certifiées par le milieu, et celle des malades, tirée de leur expérience partagée de la maladie.

L'association VLM peut être considérée comme un levier pour influencer la recherche biomédicale en orientant les financements dédiés. Encore faudrait-il que cette association, sans doute indument dite « de patients », puisse intégrer des patients dans ses instances statutaires, ce qui, en 2019, reste une réalité limitée : on compte seulement cinq

²³ V. Rabeharisoa « Se mobiliser pour la santé... » *Op. Cit.*

²⁴ J. Kessel « Avec les alcooliques anonymes », Gallimard, 1965.

²⁵ V. Rabeharisoa « Mobilisation de la recherche... », *Op. Cit.*, p. 601.

²⁶ C'est le concept britannique du PPI : « *Patient and Public Involvement* ».

patients dans le conseil d'administration, et quelques patients isolés dans les différents conseils statutaires et groupes de réflexion. Les parents ont toujours la majorité des voix au conseil d'administration, avec toujours un parent pour président²⁷, ce qui leur donne la maîtrise complète des décisions. Certains patients estimerait que l'on se sert d'eux pour prouver qu'il s'agit bien d'une association de patients. Un conseil de patients a pourtant été constitué, réunissant 17 membres adultes, a priori représentatif, pouvant engager une réflexion plus approfondie que quelques patients isolés. On pourrait ainsi rejoindre l'idée d'une expertise-patient collective. Alors que les patients en général souhaiteraient participer aux décisions de l'association, le conseil qui les représente ne semble pas avoir été questionné quant au plan d'action stratégique « Cap 2020 ». Cela revient à dire que les patients eux-mêmes n'ont pas encore participé à l'élaboration de la stratégie de l'association, ce qui pose une vraie question : l'articulation parent d'enfant muco *versus* adulte muco apparaît donc délicate, parfois même problématique.

3.3 Des groupes de production de connaissances sur la maladie

Assez rapidement, les initiateurs des associations, qu'ils soient patients ou membres de la famille, se sont aperçus que la seule entraide ne suffisait plus : il fallait également lui adjoindre des actions pour comprendre les causes et les mécanismes des maladies. Les dernières décennies ont été témoin d'un phénomène qui est devenu aujourd'hui majoritaire : l'implication croissante des associations de malades et de leurs proches dans les débats qui les concernent, mais aussi et surtout dans les activités de recherche qui ne relèvent pas a priori de leurs compétences et de leurs prérogatives. Les modalités de cette implication étaient variables, allant du simple soutien financier à la participation à l'orientation des recherches, et à la production de connaissances sur les maladies. En affirmant la nécessité de leur engagement actif, les patients soulignent leur présence, et parfois leur prééminence vis-à-vis des professionnels. C'est assez naturellement que cette affirmation ira jusqu'à englober la recherche elle-même, à laquelle les patients muco sont partie prenante par le biais du Registre français de la mucoviscidose, et de leur inclusion dans les essais cliniques. Il semble aujourd'hui acquis que les associations de patients ont

²⁷ Exceptionnellement, ce n'est plus le cas depuis 2019, avec le président Pierre Foucaud, médecin pédiatre, qui se présente comme sympathisant.

certainement contribué à réguler le conflit d'autorité entre deux formes de pratiques : l'expertise des professionnels, fondée sur des connaissances certifiées par le milieu scientifique, et l'expérience des patients, basée sur le vécu quotidien des personnes malades et de leurs proches.

Il est également instructif d'apprécier comment le monde des chercheurs et des soignants appréhende le rôle des associations, à travers quelques *verbatim* tirées de l'étude de l'Inserm en 2014²⁸ :

- *Les membres des associations de malades sont très curieux de la maladie ; rien que par la curiosité, ils ont une démarche de chercheurs... Les parents s'intéressent, quel que soit leur niveau de préparation scientifique [...] C'est une soif très importante de toute l'information scientifique et médicale [...] Il y a aussi toute une connaissance empirique qui est elle-même très élevée, qui vient de l'observation permanente de leurs enfants malades...*
- *Il y a des représentants d'associations qui ont tout compris [...] ils sont très compétents, très lucides... L'association de patients est très motrice parce qu'elle vulgarise des articles scientifiques, mis sur son site...*

Certains patients considèrent que, au sein de VLM, ils ne peuvent que lancer des idées et alerter sur des situations. Une fois cette phase passée, le sujet n'est plus entre leurs mains, et ils n'ont malheureusement plus de retour. En raison de leur connaissance au plus près de la maladie, ils demandent à minima une reconnaissance en tant que partenaires de monde de la santé, si ce n'est celle dévolue au patient-expert²⁹.

Les associations de patients reconnaissent que certaines instances officielles pourraient davantage d'adresser à elles, en tant qu'expertes des pathologies et des traitements. C'est ainsi que Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, regrette

²⁸ M. Bungener, L. Demagny, F. Faurisson, *Associations de malades, regards de chercheurs*, CNRS Editions, Paris, 2014, p. 148-149.

²⁹ Voir ce sujet développé dans le paragraphe 5.3.6 de ce troisième chapitre.

que les agences réglementaires (comme l'EMA) fassent peu appel aux associations de malades :

Pour le dossier de l'Olesoxime³⁰, l'EMA a sollicité des neurologues qui ne connaissaient pas l'amyotrophie spinale, et aucun représentant de malades n'était présent [...] Si les laboratoires, par principe, ne discutent pas les avis des agences réglementaires, ce n'est pas le cas des associations ; de fait SMA Europe³¹, importante association de patients basée au Royaume-Uni, a interpellé l'EMA, et obtenu un accord de principe pour l'audition d'un nouvel avis scientifique, cette fois-ci en présence de représentants de malades. Cette première fera, nous l'espérons, bouger les lignes... Ainsi, les associations doivent jouer leur rôle d'aiguillon et apporter la vision des malades qu'elles représentent³².

Le partage des savoirs entre partenaires académiques et associations de patients est de plus en plus valorisé, et s'inspire du mouvement de la littératie en santé. Ce concept, né au Canada dans les années 1980, désigne la capacité d'un individu à trouver de l'information sur la santé, à la comprendre et à l'utiliser dans le but d'améliorer sa propre santé ou de développer son autonomie dans le système de santé. Elle est un outil d'amélioration de la santé de la population³³. Toujours au niveau international, la création en 2015 de la communauté de la connaissance et de l'innovation « *European Innovation and Technology Institute of Health* » (*EIT Health*) a permis de proposer de nouvelles solutions permettant aux citoyens européens de vivre plus longtemps et en meilleure santé. Cette structure encourage les projets de co-création multidisciplinaire dans lesquelles les patients jouent un

³⁰ Molécule de novo identifiée et développée par la start-up marseillaise Trophos entre 2000 et 2015. Elle était destinée à traiter l'amyotrophie spinale, et fut reprise en 2015 par le laboratoire Roche. Son développement au sein de ce laboratoire s'est interrompu en avril 2018 en raison de résultats contradictoires.

³¹ SMA Europe : Spinal Muscular Atrophy Europe, qui a tenu son congrès du 5 au 7 février 2020 au Génomus d'Evry.

³² S. Braun «Demande d'AMM : le doute ne profite pas aux malades », *Vaincre les Myopathies*, (AFM-Téléthon, n° 178, 3^e trimestre 2016, p. 21.

³³ D. Stacey, L. Boland, « La littératie en santé dans la pratique clinique et en recherche », *Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie*, vol. 26, n° 4, 2016, p. 362–364.

rôle majeur, comme le « *Co-Creating Innovative Solution for Health* » (CRISH), piloté par une fondation basée à Barcelone³⁴.

Ce partage des savoirs a également pu se manifester lors de la rencontre nationale « Recherche et Associations de malades », organisée le 9 décembre 2017 à l'Institut de France à Paris. Des tables rondes ont été organisées à propos de la recherche participative, de la reconnaissance de l'expertise du patient-citoyen et de son entourage, et de la santé comme laboratoire des relations entre sciences et société. Il y était indiqué que « l'importance de la démarche participative, dans laquelle les patients sont eux-mêmes acteurs de la recherche, occupe une place croissante dans la recherche en santé. Aujourd'hui cette démarche et la réflexion éthique qui l'accompagne peuvent s'entendre dans tous les domaines scientifiques... renforcer leur capacité de participer en tant que citoyens-acteurs de la recherche, seront au cœur des débats³⁵. »

Lors de cette rencontre, Paola de Carli, a illustré le rôle que les associations peuvent jouer pour que la recherche réponde au mieux aux besoins des malades. S'appuyant sur le fait que plus de la moitié des malades muco atteint désormais l'âge adulte, elle estime que

Les malades et leurs proches sont de plus en plus impliqués dans l'établissement des priorités de la recherche. Les progrès réalisés dans le domaine de la transplantation pulmonaire illustrent bien l'impact qu'une association peut avoir pour répondre aux besoins des malades. De même, les malades peuvent mettre en lumière des préoccupations émergentes (cancer, diabète ou autres pathologies associées à la mucoviscidose), qui méritent d'être mieux étudiées. Enfin, la recherche sur les organoïdes, très appuyée par les organisations de patients, est emblématique du potentiel extraordinaire de la médecine personnalisée, porteuse

³⁴ [En ligne] <<https://www.eithhealth.eu>>, (consulté le 6 septembre 2020).

³⁵ Filière SensGène – Maladies rares Sensorielles, 7^e Rencontre Recherche/Associations. Partage des savoirs et perspectives de recherche, [en ligne] <<https://www.sensgene.com/filiere-de-sante-maladies-rares-sensorielles-actualites/agenda/7e-rencontre-rechercheassociations-partage-des-savoirs-et-perspectives-de-recherche>>, (consulté le 11 avril 2020).

d'espoir, même pour les cas les plus rares, qui ne disposent pas encore d'options thérapeutiques³⁶.

Paola de Carli intervenait en tant que directrice du département Recherche de VLM, donc en tant que partenaire institutionnelle. La question peut se poser quant à la participation active de patients muco dans une telle rencontre : ont-ils été sollicités ? Si oui, ont-ils pu se rendre disponibles ? Sous quelle forme leur prise de parole a-t-elle été prise en compte (conseil des patients, patients individuels, autres formes de responsabilités...) ?

De même, les journées « Les chercheurs parlent aux patients », organisées par l'Inserm, à l'instar des séminaires « Ketty Schwartz », sont de plus en plus appréciées par les patients, qui s'estiment pris en considération au sein du monde de la recherche. Dans certains cas, les colloques de jeunes chercheurs donnent à ces derniers l'opportunité de présenter aux patients leur projet scientifique, en quelques minutes et seulement trois diapositives, sur le modèle « Ma thèse en 180 secondes ». Cette technique permet d'exploiter une vulgarisation scientifique de qualité et de produire une communication spécialement ciblée.

4. Les différentes revendications

Les associations de patients ont peu à peu imaginé des fonctions et des objectifs différents, en fonction des pathologies et revendications exprimées par leurs membres. Il nous faut comprendre comment un simple groupe d'entraide, de soutien social et d'identité collective a pu, peu à peu, s'autoriser à devenir un mouvement organisé de défense, une force de propositions, un levier au sein de la société et face aux institutions du système de soins. Il convient aussi de se poser la question d'une nouvelle donne épidémiologique, laissant de côté les maladies infectieuses (et souvent aiguës), pour investir les champs des maladies chroniques et dégénératives, du handicap, de la santé mentale et des maladies

³⁶ Académie des Sciences, « Table Ronde: Malades, usagers et acteurs de la recherche participative. Intervention de Paola de Carli », *Partage des savoirs et perspectives de recherche dans le cadre de la 7^e rencontre nationale - Recherche et Associations de malades*, [en ligne] <https://www.academie-sciences.fr/pdf/conf/rencontres_091217.pdf>, (consulté le 11 avril 2020).

rares, pour ne pas dire orphelines. Bref, se poser la question du bien-fondé d'une telle évolution, qui place le patient au milieu de la recherche et du soin... De fait, plusieurs revendications se sont progressivement et simultanément dessinées au sein de l'existence active d'associations de patients.

4.1 Une revendication épistémologique

On a ainsi pu discerner une revendication épistémologique, visant à penser que les expériences de la maladie et du soin que les patients ont et échangent entre eux, peuvent être considérées comme des sources de connaissance à part entière sur ladite maladie³⁷. Elle ambitionne de l'expérience des malades à l'égard de leur maladie qu'elle soit reconnue comme une expertise irremplaçable vis-à-vis des professionnels. A cet égard, les groupes de parole, en tant que principe thérapeutique à part entière, ont pu se présenter comme un mouvement non seulement alternatif, mais aussi complémentaire à l'exercice de la médecine et de la recherche scientifique. Il en est de même pour la médecine narrative, concept introduit dans les années 1990, et basé sur des séminaires de *literature and medicine* (médecine narrative), et de *patient-centred care* (approche centrée sur le patient). Le Dr. Rita Charon, médecin américaine, définit le concept de médecine narrative comme « la capacité de reconnaître, d'absorber, de transformer, d'interpréter des récits de la maladie, et d'être ému par ces récits³⁸. » L'objectif est d'être plus à l'écoute de l'expérience de la maladie et de son retentissement dans la globalité de la personne, de son environnement et de son histoire, rejoignant ainsi le courant de l'éthique narrative³⁹. Ainsi, la médecine narrative vise à favoriser l'écoute du discours spontané en mettant de côté la propension médicale à poser des questions. Le Dr. Charon précise que la médecine narrative permet « la reconnaissance à la place de l'anonymat, la communion au lieu de l'isolement, le partage de signification au lieu de l'insignifiance⁴⁰. »

³⁷ N. Adell, *Anthropologie des savoirs*, Armand Colin, Paris, 2011.

³⁸ R. Charon « What to do with stories, the sciences of narrative medicine », *Official Publication of The College of Canadian Family Physician*, 2007, n° 53, p. 1265-1267.

³⁹ M.-H. Boucand « Les maladies rares d'origine génétique. Pour une médecine de l'adaptabilité et une éthique de subjectivation », thèse de doctorat de philosophie, Université de Lyon III, 8 décembre 2015, p. 361-362.

⁴⁰ R. Charon « Literature and medicine, origins and destinies », *Academic Medicine*, n° 75, janvier 2000, p. 23.

4.2 Une revendication politique

Une revendication plus politique s'est parallèlement dessinée, autour d'un « activisme » davantage marqué, afin de favoriser l'action sur le terrain, et une réflexion sur les causes structurelles de la maladie : la rareté de certaines maladies, le risque de stigmatisation, le droit à la différence, le changement de regard de la société... sont autant de vecteurs pour l'organisation concertée d'une défense des intérêts sur le terrain politique. Au cours des années 2000, un tournant politique se manifeste avec l'institutionnalisation par le haut de l'accompagnement par les pairs. C'est ainsi que naissent les GEM⁴¹, inscrits dans le cadre de la loi 2005-102⁴², avec le soutien de l'UNAFAM⁴³ et de la FNAPSY⁴⁴. Ce mouvement activiste prône l'importance de la reconnaissance de l'expérience vécue. La théorie du rétablissement, particulièrement dans le champ de la maladie mentale, a aussi légitimé le concept de pair-aidance auprès des politiques. Cette théorie propose « une manière de vivre une vie satisfaisante, pleine d'espoir et épanouissante, en dépit des limites relatives à la maladie. Le rétablissement suppose le développement de sens et d'objectifs nouveaux dans la vie de quelqu'un qui grandit, malgré les effets catastrophiques de la maladie mentale⁴⁵. » D'autres initiatives mobilisant les acteurs politiques ont aussi vu le jour, comme l'expérimentation des médiateurs de santé-pairs (à partir des années 2010), le rapport Piveteau⁴⁶ et la mission de Marie-Sophie Desaulle proposant une « dynamique d'accompagnement et de soutien par les pairs »⁴⁷. Enfin, la loi n° 2016-41⁴⁸ identifie clairement les associations d'usagers comme des pairs, et donc comme des répondants potentiels en matière d'autonomie en santé. Cette seconde revendication politique vise donc

⁴¹ GEM : Groupes d'Entraide Mutuelle.

⁴² Loi 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.

⁴³ UNAFAM : Union Nationale des Familles et Amis de personnes Malades et/ou handicapées psychiques.

⁴⁴ FNAPSY: Fédération Nationale des Patients en Psychiatrie.

⁴⁵ B. Anthony « Recovery from mental illness », *Psychosocial Rehabilitation Journal*, n° 16, 1993, p. 11-23.

⁴⁶ D. Piveteau « Zéro sans solution – Le devoir collectif de permettre un parcours de vie sans rupture, pour les personnes en situation de handicap et pour leurs proches », Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 2014.

⁴⁷ Dispositif du Secrétariat d'État chargé des personnes handicapées et de la lutte contre l'exclusion, 2014, p. 4.

⁴⁸ Loi 2016-41 du 26 janvier 2016, portant modernisation du système de santé, et arrêté du 17 mars 2016 fixant le cahier des charges national relatif aux projets pilote d'accompagnement à l'autonomie en santé.

à ce que soit reconnue la légitimité des associations de malades, en tant que premiers groupes concernés par leur maladie. Ces deux revendications ont contribué à forger l'identité des associations de malades, et à reconfigurer les relations entre le monde des spécialistes et celui des patients.

4.3 L'*empowerment*, une revendication identitaire

Enfin, une troisième revendication, identitaire celle-ci, vise à reconnaître les associations de patients comme des interlocuteurs actifs et engagés dans les débats et pratiques les concernant. On passerait ainsi d'une situation de distance irréductible entre professionnels et usagers quant aux orientations thérapeutiques, à un droit de regard et de participation active, jusqu'à un pouvoir d'intervention, d'où se dégage la notion d'*empowerment*. Or, le discours tutélaire et administratif place généralement la personne malade « au centre du dispositif de soins », mais cette bonne intention ne correspond pas souvent à une réalité médicale et administrative où le patient n'est pas décideur et est laissé pour compte dans des logiques de procédures ou des logiques médicales dont il n'est qu'un acteur muet⁴⁹. »

Le concept d'*empowerment* est né aux États-Unis, et il s'est précisément développé dans le contexte des maladies rares. En voici la définition proposée par la Banque Mondiale : « il s'agit de ce processus qui favorise chez des personnes ou des groupes de personnes cette capacité à opérer des choix, de s'y tenir, et de faire en sorte qu'ils aboutissent à des résultats et à des avantages pour ceux qui ont fait ce choix⁵⁰ ». Le Dr. Yves Gillerot, des Cliniques Universitaires UCL Saint-Luc à Bruxelles propose comme définition actualisée : « Dans le cas des maladies rares, les patients et leurs familles étant souvent les seuls véritables experts de leurs maladies, ils décident de prendre leur destin en

⁴⁹ D. Moro-Sibilot, M. Gaj Levra, R. Merle, « Le patient acteur de son traitement », *Revue des Maladies Respiratoires*, n° 11, 2019, p. 450.

⁵⁰ Banque Mondiale, *Empowering people by transforming institutions*, Social development Department, Washington, The World Bank, 2005.

Prévost B. « Lève-toi et marche! Les injonctions de l'*empowerment* », *Economie et Institutions*, n° 14, 2010.

main, de faire entendre leurs voix et de faire valoir leurs droits, tout en participant activement à des recherches concernant leurs maladie⁵¹.»

Ce concept a cependant vu le jour antérieurement à ces définitions, quand la FDA a décidé en 1980 de retirer certains médicaments du marché, ce qui a provoqué une mobilisation des patients considérant ces produits comme indispensables, voire vitaux. C'est à ce titre que la fondatrice de NORD⁵², Abbey Meyers, mena une lutte déterminée durant trois années, avant d'obtenir la promulgation de l'Orphan Drug Act (ODA). Ce traité accorde, dans des conditions très strictes, le statut d'orphelin à certains médicaments qui avaient été retirés du marché américain par la FDA. « C'est une des premières manifestations officielles et tangibles de ce que représente concrètement l'*empowerment* ; elle fut suivie par bien d'autres initiatives de cet ordre⁵³. »

Les spécialistes actuels de l'*empowerment* le définissent comme un processus par lequel des individus et des groupes agissent pour gagner la maîtrise de leurs vies et pour acquérir un plus grand contrôle sur les décisions et les actions affectant leur santé dans le contexte de changement de leur environnement social et politique. Leur estime de soi est renforcée, leur sens critique, leur capacité de prise de décision et leur capacité d'action sont favorisés. Même des personnes avec peu de capacités ou en situation de précarité sont considérées comme disposant de forces et de ressources⁵⁴.

Un exemple assez impressionnant d'*empowerment* est l'Association française des personnes handicapées intellectuelles, plus connue sous le vocable de « Nous Aussi ». Créée en 2002 (avec le soutien de l'Unapei), elle rassemblait en 2018 plus de 600 adhérents dans toute la France, tous handicapés intellectuels, y compris ses dirigeants. Pour éviter l'anglicisme de l'*empowerment*, « Nous Aussi » utilise le concept d'auto-détermination. La documentation papier existante proclame :

⁵¹ Y. Gillerot, Les maladies rares. Du diagnostic à la prise en charge, Bruxelles, Mardaga, 2019, p. 25-26.

⁵² NORD: National Organization for Rare Diseases.

⁵³ Y. Gillerot, Les maladies rares... op. cit., p. 26.

⁵⁴ Voir les notions d'*empowerment* développées dans l'ouvrage d'Eve Gardien, *L'accompagnement et le soutien par les pairs*, Presses Universitaires de Grenoble, 2017.

« Nous Aussi » agit pour que les décisions qui nous concernent, nous, personnes handicapées intellectuelles, ne soient pas prises sans nous, dans notre vie quotidienne et dans la construction de la politique du handicap. Nous agissons pour que les personnes handicapées intellectuelles soient considérées comme des citoyens à part entière. Nous souhaitons aussi, par notre action, changer le regard porté par la société sur le handicap intellectuel. Notre slogan est : « Rien pour nous sans nous ! »

Les actions portées par « Nous Aussi » concernent l'insertion professionnelle, la vie de famille, la sensibilisation en milieu scolaire, la formation des professionnels et des aidants, l'accessibilité à l'information (promotion des outils en FALC⁵⁵), l'entraide entre personnes handicapées, la prise de parole avec les élus lors d'événements dédiés. Finalement, la question est de savoir laquelle de ces revendications, épistémologique, politique, identitaire, voire auto-déterminante, peut ou doit être souhaitée, favorisée, mise en valeur, en fonction des publics de patients et de leurs objectifs dans le domaine de la santé.

5. Les formes de mobilisation

La mobilisation des associations a connu au cours du temps, et de façon moindre aujourd'hui, des formes assez différentes et évolutives, allant de la délégation au partenariat, en passant par des expériences d'émancipation. Une problématique sous-jacente émerge ici, celle du poids de l'expérience face à l'établissement de l'expertise : le vécu intime des patients dans la maladie face à la connaissance pointue des spécialistes... Les formes d'association méritent donc elles aussi d'être étudiées de près : on peut ainsi avoir affaire à une association « auxiliaire », dans laquelle l'action du patient se situe dans le prolongement de celle du soignant (ce qui nécessite un patient coopératif, participant vraiment aux soins dans nombre de cas), pratique qui semble bien convenir aux maladies chroniques. Vololona Rabeharisoa et Michel Callon distinguent dans cette forme deux solutions possibles : la délégation et l'émancipation.

⁵⁵ FALC : Facile à Lire et Comprendre

5.1 La délégation

Avec la délégation pure et simple, les malades s'en remettent aux scientifiques et aux spécialistes pour le choix des orientations de recherche à privilégier et à soutenir, et pour la prise en main de la production et de la diffusion des savoirs et des pratiques. Dans ce cas, les associations se préoccupent essentiellement d'aider les malades et leurs familles dans leur vie quotidienne, et s'en remettent entièrement aux spécialistes pour tout ce qui touche à la définition, à la gestion, et à l'évaluation des recherches. « Cette forme de mobilisation de la recherche consiste à confier au conseil scientifique de l'association (ou à des experts extérieurs lorsqu'elle n'en dispose pas) le soin de sélectionner les équipes à soutenir, d'évaluer les résultats de leurs travaux... son seul souci étant de choisir ses conseillers, ce qu'elle fait généralement en se basant sur leur réputation⁵⁶. »

L'importance de la dimension psychologique et sociale des maladies chroniques, la lourdeur des actes quotidiens que les patients et leurs familles sont amenés à effectuer dans le prolongement des actes médicaux, entraînent les malades à occuper la position d'auxiliaires des professionnels.⁵⁷ Cette position de délégation est aussi adoptée par les associations de patients face au monde de la recherche, essentiellement dans deux cas de figure :

- quand il existe déjà des milieux scientifiques structurés qui se mobilisent contre une maladie déterminée, telle la sclérose en plaques, cette dernière bénéficiant d'une certaine visibilité au sein du milieu hospitalo-universitaire et de l'activité de deux fondations de recherche, l'ARSEP (Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques), et la Fondation pour la Recherche sur le Cerveau, avec son appel de fonds, le NEURODON.

- quand une association, telle l'AFLM (Association Française contre la Mucoviscidose), approche pour la première fois le monde de la recherche, et qu'elle a

⁵⁶ V. Rabeharisoa, M. Callon « L'engagement des associations de malades dans la recherche », *Revue Internationale des Sciences Sociales*, ERES, 2002/1, n° 71, 2002, p. 69.

⁵⁷ D. Carricaburu « L'association française des hémophiles face au danger de contamination par le virus du SIDA : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque », *Sciences Sociales et Santé*, n°11, Paris, 1993, p. 55-81.

d'abord besoin de repérer les laboratoires et d'intéresser les chercheurs.⁵⁸ Depuis, cette association n'a eu de cesse de collaborer avec le monde de la recherche scientifique, d'abord sur le mode de la délégation, puis, en devenant « Vaincre la Mucoviscidose », sur un mode plus partenaire.

La pratique de la délégation n'est pas sans risque : on peut craindre la perte de tout pouvoir de décision pour les associations, quant aux recherches qu'elles financent. La subordination aux spécialistes pour les aspects techniques des maladies peut entraîner cette difficulté. Pour l'éviter, quelques associations de patients ont choisi d'acquérir une expertise académique pour essayer de discuter d'égal à égal avec les scientifiques : ce fut le cas, dans la thématique du sida, d'Act-Up New-York, chez qui certains patients sont devenus de vrais experts⁵⁹, et ce parfois au détriment d'autres patients « profanes », entraînant une scission au sein-même de l'association. La place du patient-expert sera évoquée ultérieurement dans ce travail, et on y étudiera ses modalités, sa pertinence et ses limites⁶⁰.

Le principe de délégation repose donc sur une conception duale de la maladie :

- Une composante vécue et subjective sur laquelle les malades ont autorité ; elle autorise les malades à s'approprier une identité collective et à organiser un espace qui leur est propre.
- Une composante technique et objective qui est du ressort des professionnels ; elle conforte le monopole des spécialistes sur la définition des recherches à entreprendre et sur la qualification de la maladie.

C'est sur ce point qu'une autre forme de mobilisation de la recherche s'oppose au principe de délégation ; il s'agit du modèle de l'émancipation.

⁵⁸ P. Laredo, B. Kahane « Politique de recherche et choix organisationnels de l'AFLM – Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose », *Sciences Sociales et Santé*, n°16, Paris, 1998, p. 97-126.

⁵⁹ S. Epstein « Impure Science Aids, activism and the politics of knowledge », University of California Press Berkeley, 1996.

⁶⁰ Voir le paragraphe 5.3.6 du troisième chapitre.

5.2 L'émancipation

Le modèle de l'émancipation est présenté ainsi dans l'étude de Vololona Rabeharisoa et Michel Callon :

L'émancipation consiste pour l'association à se donner les moyens d'acquérir les connaissances nécessaires pour pouvoir discuter avec les spécialistes... Elle s'oppose à la première solution en ce que les associations cherchent, dans ce cas, à se libérer de l'emprise des professionnels sur la qualification de leur maladie et de ses conséquences. Elle est le fruit de l'activisme de certaines associations qui, devant l'urgence et la gravité de la situation de leurs malades, récusent les « vases hésitations » des spécialistes en les défiant sur leur propre terrain⁶¹.

La solution de l'émancipation cherche à revendiquer le droit de participer aux décisions relatives à l'exploration de la maladie et de ses conséquences, y compris le budget et les orientations financières. Elle tire son origine du modèle anglo-saxon de l'*advocacy*, que l'on peut traduire par le vocable « revendication catégorielle » ou celui de « défense des droits », différent du *peer support* (soutien par les pairs)⁶². Ce modèle est celui qui a inspiré initialement les mouvements pour les droits civiques, ainsi que les mouvements féministes.

La pratique de l'émancipation s'est développée dans les années 1969-1970 aux États-Unis et au Royaume-Uni parmi les personnes handicapées, s'estimant victimes d'injustice sociale et de discriminations du fait de leur différence. Il s'est poursuivi dans les années 1980 avec les malades atteints du sida (deux cas de discrimination vécue au quotidien).

Cette forme de mobilisation connaît deux versions principales :

⁶¹ V. Rabeharisoa V., M. Callon « L'engagement des associations de malades dans la recherche », *Revue Internationale des Sciences Sociales*, ERES, 2002/1, n° 71, 2002, p. 69.

⁶² F. Trautmann « Dutch experiences with AIDES prevention by drug users for drug users », National Committee on AIDS control, 8^e International Conference on AIDS.

- Viser à faire inscrire sur l'agenda des politiques les préoccupations sociales des patients : celles-ci semblent aller de soi dans le droit, mais selon eux, les faits ne suivent pas.

- Promouvoir la constitution de communautés à part entière, porteuses d'identité collective fondées sur leurs différences, et faire en sorte que ces communautés soient reconnues par les institutions socio-politiques. Parmi les principaux promoteurs de cette version, on peut citer les communautés de personnes sourdes et malentendantes⁶³.

Dans les associations qui fonctionnent sur ce mode de l'émancipation, la reconnaissance des différences provoque une revendication catégorielle qui s'exprime via deux stratégies d'action ; d'origine nord-américaine, elles se font jour de plus en plus fréquemment en Europe :

- Revendiquer le droit d'être associés aux décisions, toujours au nom de l'expérience concrète et quotidienne des patients. C'est le principe des *community health services*, que l'on trouve dans le domaine de la médecine et de la santé aux États-Unis et au Canada. Le concept de base est celui de la participation des usagers de la santé, qui cherche à ne plus s'en tenir aux pratiques de l'information ou de la consultation, mais à promouvoir certaines options de recherche qu'ils estiment les mieux à même de répondre aux besoins des malades. Ce concept est appelé par les spécialistes *advocacy research*. On lui doit, entre autres, l'accès accéléré aux nouvelles molécules⁶⁴ pour les malades atteints du sida dont la situation devenait critique.⁶⁵

- Ne pas tenir compte de l'expertise qui ne résulte pas de l'expérience propre des patients. Cette stratégie, nettement plus radicale, a donné naissance à une forme de recherche appelée *disability studies* (ou recherche « émancipatoire »). Son credo d'action est composé des affirmations suivantes :

⁶³ Souvent rassemblées au nom de l'utilisation et de la diffusion de la langue des signes.

⁶⁴ On peut citer l'azidothymidine (AZT) mise sur le marché en 1987 et les 26 multi-thérapies antirétrovirales en 1996.

⁶⁵ D. Dresser, *When science offers salvation. Patient advocacy and ethics*, Oxford University Press, Oxford, 2001.

. Les chercheurs handicapés (ou les patients) seraient les mieux placés, voire les seuls, à pouvoir légitimement analyser ce qu'est la vie d'une personne handicapée et/ou malade.

. Les récits subjectifs des personnes sont le matériau de base de la recherche, et peuvent devenir de vrais cas d'école dont on peut se servir dans le cadre des négociations avec les autorités publiques, aussi bien que dans les milieux académiques. La médecine narrative puise largement dans ces récits.

. Cette forme de recherche relève surtout du domaine des sciences humaines et sociales ; sous cet angle, les sciences médicales sont considérées plus ou moins pernicieuses, car elles semblent désavouer l'expérience subjective des patients, et tout ramener à la seule dimension organique de la maladie.

Le refus du monopole des spécialistes est donc la pierre angulaire de cette forme d'engagement des associations de malades dans la recherche. Il se manifeste par une prise de distance maximale des personnes concernées vis-à-vis des spécialistes, toujours en usage de nos jours, mais ce même refus a aussi donné naissance plus récemment à une autre forme de relations patients/soignants-chercheurs : le partenariat.

5.3 Le partenariat

On peut donc se trouver aussi face à une association « partenaire », dans laquelle il existe une expertise collective entre le patient et le soignant (ou le chercheur), à partir du recueil des expériences des usagers et de la confrontation avec les spécialistes. De nos jours, le modèle du partenariat semble le plus souvent souhaité et vécu, avec des principes de fonctionnement assez clairs pour exprimer les besoins et attentes des patients et de leurs familles. Mais, on peut aussi remettre en cause la promotion de la maladie chronique (et souvent dégénérative) au rang de « cause associative », allant jusqu'au point de définir un « statut » de la personne atteinte. D'où cette large mobilisation des associations de patients dans le cadre de nombreuses pathologies, surtout les plus rares, voire celles qui sont nommées orphelines. Les places respectives de l'expérience et de l'expertise sont donc de nouveau interrogées ici...De fait, peut-on aller jusqu'à parler d'« une expertise de l'expérience » ?

Dans ce modèle, les malades sont considérés comme acteurs à part entière dans les activités et les décisions qui les concernent. Ils ne sont ni de simples auxiliaires de santé, ni des opposants, mais de véritables partenaires des professionnels quant aux connaissances sur leur maladie. Selon les oncologues britanniques Joséphine Ocloo et Rachel Matthews,

*Différents mots, théories et approches ont émergé de mouvements sociaux, politiques et pratiques disparates pour décrire le processus d'implication, comme 'consultation', 'engagement', 'participation', 'partenariat' ou 'coproduction'. Ceux-ci ont parfois été utilisés pour présenter un niveau plus ou moins important d'implication, de pouvoir ou d'influence dans les processus de prise de décision au sein d'une organisation. Cependant, ce langage ne reflète pas toujours l'éthos sous-jacent de ces pratiques. En l'absence de consensus sur la terminologie, nous définissons la participation comme une activité qui est réalisée 'avec' ou 'par' des patients ou des membres du public, plutôt que 'à', 'à propos de', ou 'pour' eux. Cette définition voit le processus d'implication comme un partenariat entre les patients, le public et les professionnels de santé...*⁶⁶

VLM semble pencher de plus en plus vers cette forme de partenariat avec les patients investis dans l'association. C'est pourquoi s'est créé à la fin 2017 le groupe « Patients et proches pour la Recherche en mucoviscidose », une forme de veille scientifique mobilisant les patients et produisant essentiellement des traductions d'articles anglophones, incitant à la participation à des rencontres internationales et pouvant produire une documentation spécifique sur des thématiques scientifiques définies⁶⁷.

Cette forme de mobilisation de la recherche part du même constat que le modèle de l'émancipation : l'expérience du malade est ce qui le rend à la fois incontournable (savoir ce que signifie « vivre avec la maladie ») et différent (besoins autres que ceux des professionnels). Mais les ressemblances entre les deux modèles ne vont pas plus loin : quand l'émancipation peut mener à la rupture entre les malades et les spécialistes, le partenariat cherche plutôt à enrichir la compréhension de la maladie en croisant les

⁶⁶ J. Ocloo, R. Matthews, « From tokenism to *empowerment*: progressing patient and public involvement in healthcare improvement », *British Medical Journal Quality Safety*, n° 25, 2016, p. 626-632.

⁶⁷ Voir le paragraphe 8.2.4.2 dans le quatrième chapitre.

expériences et les connaissances des uns et des autres : « C'est le partage des tâches et des prérogatives entre le médecin et le malade que le modèle du partenariat remet profondément en cause⁶⁸. » Cependant, « l'égalité entre les experts et les profanes ne se décrète pas⁶⁹. »

Il paraît donc intéressant d'étudier comment cette articulation corps médical/associations de patients respecte les règles éthiques d'un sain partage des tâches, responsabilités et prérogatives entre le médecin et/ou le chercheur et le patient. Cela vaut surtout s'il s'agit d'un modèle de partenariat qui pourrait remettre en cause certaines pratiques de soin et de recherche. Il en va de la mise en place d'une certaine interdépendance, éloignée de l'ignorance réciproque, des contacts à distance respectueuse, ou encore de la division des tâches dans le travail.

5.3.1 Le contexte du partenariat

La liste des difficultés occasionnées par les maladies chroniques est longue, et on peut en définir les contours par les caractéristiques suivantes :

- Maladie rare ;
- Maladie sévèrement handicapante ;
- Maladie évolutive, avec un mauvais pronostic vital ;
- Maladie réputée incurable ;
- Maladie dite « orpheline », ne pouvant mobiliser l'intérêt d'un grand nombre de chercheurs ;
- Maladie considérée comme « une tare honteuse » au sein des familles touchées.

Le modèle de l'AFM (Association Française contre les Myopathies), créée en 1958, a permis une prise en charge de ces maladies chroniques et souvent rares, en imaginant des

⁶⁸ E. Jouet, L. Flora, O. Las Vergnas « Construction et reconnaissance des savoirs expérientiels des patients, note de synthèse », dans E. Jouet, L. Flora, *Usagers-experts, la part du savoir des malades dans le système de santé*, Université Paris 8, St-Denis, 2010, p. 15.

⁶⁹ R.-G. Simson « Relationships between self-help health organizations and professional health care providers », *Health and Social Care in the Community*, n° 4, 1996, p. 359.

procédures pour capitaliser l'expérience de ses malades, et mettre au point des bonnes pratiques, afin de développer les principes de l'apprentissage mutuel entre les patients et les spécialistes. Cette forme de mobilisation semble viser à démontrer que la maladie, comme « cause associative », reste entièrement à construire.⁷⁰ La réunion des familles ne cherche pas d'abord à former ou à défendre une identité collective, mais à redéfinir le statut du patient atteint de maladie rare ou chronique (dans le cas de l'AFM, celui de l'enfant myopathe) :

- en premier lieu, une personne qui souffre d'une maladie rare et/ou chronique, et qui doit être traitée comme telle ; il s'agit donc de « donner corps » à des maladies (et des malades...) qui ne faisaient l'objet d'aucune investigation, comme c'était le cas de nombreuses maladies « orphelines ». Joseph Dumit, chercheur américain en anthropologie des sciences et technologies, a su inventer la formule (à propos du syndrome de fatigue chronique) : « des maladies pour lesquelles il faut se battre pour les faire exister⁷¹... »

- et non une « erreur » de la nature ou un mauvais coup du sort, contre lesquels on ne peut rien.

Il nous faut citer ici la création de l'Alliance Française des Maladies Rares, le 24 février 2000, qui a regroupé à ses débuts plus de 80 associations, et 230 en 2019 (soit 2 000 maladies rares représentées, sur les 8 000 répertoriées), afin de faire reconnaître la cause des médicaments orphelins. On est donc désormais sorti de l'intimité des familles, en faveur d'un espace public qui les met en valeur. Le partenariat semble être donc bien adapté au cas des maladies orphelines, car cette collaboration favorise l'émergence des pathologies que les spécialistes ne pouvaient pas toujours cerner ou percevoir.

5.3.2 Les principes du partenariat

La collaboration patients/soignants établie par le partenariat part de l'idée que les malades vivent avec leur maladie, et qu'ils en ont une expérience intime et déterminante que les professionnels ne possèdent pas. Il ne s'agit pas vraiment d'un clivage entre

⁷⁰ C. Barral, F. Paterson « L'Association Française contre les Myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative de la maladie », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 12, n°2, 1994, p. 98.

connaissances savantes (supposées supérieures) et expériences profanes (situées « en-dessous » du savoir), mais plutôt d'un manque d'outils qui permettraient à ces dernières de transformer le vécu avec la maladie en une expertise circulaire hors de la sphère privée. S'il s'agit d'une maladie génétique (comme c'est le cas de la myopathie... ou de la mucoviscidose), chacun est associé aux différentes étapes afin de mettre au point des instruments et des procédures pour discuter pied à pied avec des spécialistes : recueil de témoignages auprès des familles, rédaction de documents présentant la maladie, définition des bonnes pratiques en vue d'améliorer la prise en charge, etc. Les patients et leurs familles collaborent donc pleinement à la recherche, au même titre que les chercheurs et soignants réunis autour de la pathologie. Par contre, il n'est pas souvent question a priori d'un apport de connaissances académiques par les patients ou leurs familles, comme ce peut être le cas dans certains modèles de mobilisation émancipatoire.

Le principe du partenariat repose donc sur « l'hypothèse que la définition de la maladie est ouverte, et que sa compréhension ne peut que s'enrichir de l'apprentissage mutuel entre les malades et les scientifiques... C'est une nouvelle façon de faire de la recherche qui se dessine : accepter que les faits de laboratoire soient confrontés à l'expérience des malades... et que la recherche de laboratoire ne soit plus confinée à la paille, mais soit constamment en prise avec la situation des malades⁷². »

Ce principe repose aussi sur la notion de démocratie sanitaire, pour laquelle les associations de patients ont largement contribué au développement en France, en particulier par l'intermédiaire du CISS, puis du réseau France Assos Santé (depuis 2017)⁷³, dont Vaincre la Mucoviscidose est membre au niveau national dès sa naissance. La démocratie sanitaire est instituée dans les milieux de santé, sous la responsabilité des ARS, qui en donnent la définition suivante :

⁷¹ J. Dumit « Is it me or my brain? Depression and neuroscientific facts », *Journal of Medical Humanities*, n°24, 2003, p. 35-47.

⁷² V. Rabeharisoa « Mobilisation de la recherche par les associations de malades », dans P. Mustar et H. Penan, *Encyclopédie de l'Innovation*, Paris-Economica, p. 607.

⁷³ Nom choisi par l'Union Nationale des Associations Agréées d'Usagers du Système de Santé (UNAAUSS) en 2017.

Elle est une démarche associant l'ensemble des acteurs du système de santé dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique de santé, dans un esprit de dialogue et de concertation... La représentation des usagers dans les instances de santé publique et hospitalières permet aux usagers de participer à l'élaboration des politiques de santé et à l'amélioration de la qualité des prises en charge⁷⁴.

D'un point de vue institutionnel sur le plan mondial, l'OMS lançait officiellement en octobre 2004 le programme pour la sécurité des patients. Il était créé en réponse à la résolution WHA55.18 adoptée par la 55^{ème} assemblée mondiale de la santé en 2002. Surtout en 2015, l'OMS posait la question fondamentale : « Pourquoi l'engagement des patients est-il devenu une priorité ? »⁷⁵ Sur le plan national, une réponse était apportée par le collège de la HAS, avec la création, le 12 décembre 2018, du « Conseil pour l'engagement des patients. Présidé par Christian Saout, magistrat administratif et président de l'association AIDES de 1998 à 2017, ce conseil est conçu comme un lieu de réflexion et d'échange rassemblant diverses expertises, afin de promouvoir l'engagement des patients. Composé de 15 membres, dont 7 choisis pour exprimer la voix des patients et des citoyens, ayant une expérience au sein du système de soins...

Certaines conséquences inédites sont actuellement tirées du modèle du partenariat :

- une mobilisation collective autour de pathologies qui, a priori, n'avaient pas la priorité au sein du système de santé ;
- en plus de la création de l'Alliance Maladies Rares en 2000⁷⁶, en relation étroite avec le réseau européen EURORDIS :
 - o la mise en place du réseau ORPHANET depuis le 1^{er} janvier 1997 grâce au pilotage initial de l'Inserm et de la DGS: ce réseau collecte et diffuse via Internet

⁷⁴ - [En ligne] <<https://www.ars.sante.fr/quest-ce-que-la-democratie-sanitaire-10>> Mise à jour du 3 octobre 2018 (consulté le 7 mai 2020).

- Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 portant sur la modernisation de notre système de santé.

⁷⁵ Organisation Mondiale de la Santé, « Pourquoi l'engagement des patients est-il devenu une priorité ? », *Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients (édition multi-professionnelle)*, 2015.

⁷⁶ Vaincre la Mucoviscidose est membre fondateur de l'Alliance Maladies Rares.

les informations utiles et fiables, aussi bien aux professionnels qu'aux patients, pour un bon millier de maladies rares ; son objectif est de faciliter et perfectionner le diagnostic, le soin et le traitement des patients atteints de maladies rares, en fournissant des informations de haute qualité sur les maladies rares et de permettre le même accès à la connaissance pour toutes les parties prenantes.

- La création de la Fondation Maladies Rares en 2012, dans le cadre du 2^e Plan National Maladies Rares 2011-2016⁷⁷. Elle soutient des projets de recherche sur l'ensemble des maladies rares, sur la base d'appels à projets lancés auprès de la communauté scientifique et médicale, partant des besoins exprimés par cette communauté et par celle des malades. Ses objectifs consistent à sélectionner et financer des projets de recherche, à faciliter l'accès aux technologies innovantes et à accompagner les équipes de recherche dans l'éclosion des candidats médicaments.
- le cadrage des prérogatives des laboratoires et des institutions de recherche, pratique plutôt en vogue aux États-Unis. Les *genetic alliances* ont ainsi pour but de « prévenir toute tentation de monopole de la part des industriels qui pourrait soit exclure l'accès d'autres chercheurs aux résultats des recherches, soit rendre prohibitif le coût des futurs médicaments⁷⁸. »
- le dépôt des premières cartes du génome par le GENETHON, au titre du patrimoine mondial de l'humanité auprès de l'UNESCO, afin de les soustraire à l'appétit de l'industrie pharmaceutique ;

Si l'un des effets de l'engagement des associations de malades dans la recherche est d'avoir mis à jour et expérimenté différentes façons de produire des connaissances sur les maladies, Vololona Rabeharisoa, dans l'*Encyclopédie de l'Innovation*, affirme que « ces trois formes d'engagement des associations de malades dans la recherche sont apparues,

⁷⁷ Ses membres fondateurs sont : l'AFM-Téléthon, l'Alliance Maladies Rares, l'Inserm, la Conférence des Directeurs Généraux de CHU, la Conférence des Présidents d'Université (CPU).

⁷⁸ V. Rabeharisoa « Mobilisation de la recherche par les associations de malades », dans P. Mustar et H. Penan, *Encyclopédie de l'Innovation* », Paris-Economica, p.609.

dans cet ordre, à partir des années 1940-1950, et coexistent encore aujourd'hui. Elles s'enracinent dans des modèles associatifs différents, c'est-à-dire des façons différentes de concevoir l'identité individuelle et collective des malades, et leurs rapports avec les professionnels⁷⁹. » A noter que, depuis la Libération en 1945, le patient est progressivement devenu usager du système de santé français, terme d'ailleurs consacré avec la loi Kouchner : le patient est « objet » qui subit dans le cadre d'une relation prescriptive ; l'usager est « sujet » qui intervient dans le cadre d'une relation collaborative.

5.3.3 L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

5.3.3.1 Faire appel à l'expérience du patient

L'ETP joue un rôle majeur dans la prise en charge de la maladie, et dans l'amélioration de l'espérance de vie. Elle est donc tournée vers le patient, pour le patient. Mais, à en rester sur cette idée quelque peu passive, on ne déborde pas du cadre pyramidal qui part du soignant qui délivre, pour aboutir au patient qui reçoit. Il fut donc une époque où le médecin restait le sachant, celui qui seul était capable de comprendre et de délivrer des informations. De fait, le soin a surtout été étudié du côté des prestataires, alors que le sujet en soin contribue activement aux actes de soin, même quand son activité se réduit dans certaines situations à conduire un travail en miroir à celui des soignants pour accepter l'intervention d'autrui sur son corps... Ce qui se passe pour un sujet en soin est encore abordé aujourd'hui sous l'angle des services qui lui sont prodigués, et non pas sous la forme des services que lui-même déploie au bénéfice de son propre maintien en vie et donc à celui de la collectivité⁸⁰.

Avant même d'évoquer l'institutionnalisation de l'ETP, il convient de rappeler que certains patients muco avertis et curieux de nature prennent l'initiative de se renseigner, de poser des questions aux spécialistes, d'entretenir des relations de confiance avec leurs soignants, afin de se poser comme de vrais partenaires du soin et du care en général. On

⁷⁹ *Ibidem*, p. 610.

⁸⁰ C. Tourette-Turgis, *L'éducation thérapeutique du patient, la maladie comme occasion d'apprentissage*, De Boeck, Louvain-la-Neuve, 2015, p. 10 et 14.

rencontre même des adolescents, voire des enfants, disposés à ce type de relation, aujourd'hui favorisée dans les milieux pédiatriques, comme c'est le cas dans les CRCM dédiés. Cette nouvelle posture peut intriguer le personnel hospitalier, très surpris des connaissances des patients sur leur propre maladie, car ceux-ci demandent des précisions et discutent, par exemple, la stratégie antibiotique envisagée. La remise en cause de l'autorité du soignant n'est pas loin, de même que la capacité d'autodétermination du patient !

Le témoignage de Louis, patient muco, quant à la démocratie sanitaire est saisissant :

J'ai compris durant les premiers mois d'hospitalisation que la démocratie sanitaire n'existe pas chez tous les médecins. Il est difficile de communiquer avec une personne qui répond simplement à des procédures sans prendre en compte l'humain qui se trouve en face. Un patient rassuré, ce n'est pas forcément un patient à qui l'on donne la solution à tous ses maux. C'est un patient à qui on explique les différentes options qui se présentent à lui pour qu'il soit en état de comprendre, de choisir, et ne pas subir ce qui lui tombe dessus⁸¹.

Selon Raymond Merle, patient-expert et fondateur de l'Université des Patients de Grenoble :

En 2020, en pratique la place des patients reste modeste dans la conception et l'animation de l'ETP, et elle est quasi-inexistante dans le cursus des études médicales, sauf exception, compte-tenu d'un défaut d'information, mais aussi de résistances des professionnels de santé et de l'Université. C'est dommageable car les patients pourraient jouer un rôle significatif et contribuer à l'évolution du système de santé vers plus d'efficacité et de justice⁸².

⁸¹ L. Emery « Ne pas subir sa maladie », *La Lettre aux adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 26-27.

⁸² R. Merle, J.-C. Pépin, C. Pison, « Rôle croissant des patients dans la démocratie sanitaire française », *Revue des Maladies Respiratoires*, janvier 2020.

5.3.3.2 La décision médicale partagée (DMP⁸³)

Une autre forme de démocratie sanitaire est apparue plus tardivement que l'ETP (officiellement née en 1922 dans le cadre des traitements par insuline pour/par les patients diabétiques), c'est la décision médicale partagée (DMP), pratiquée depuis les années 1990, mais instituée plus récemment encore dans la loi Kouchner de 2002 :

*Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé... Le médecin a l'obligation de respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix et de leur gravité... Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne, et ce consentement peut être retiré à tout moment...*⁸⁴

Un état des lieux de la DMP a été rendu public une dizaine d'années plus tard, pour préciser les contours de ce nouveau modèle institué⁸⁵ ; il rappelle l'historique de la DMP (avec l'explosion des maladies chroniques et des nouveaux traitements, l'information déployée par les TIC dont Internet...), les domaines d'application de la DMP, ainsi que ceux qui ne s'y prêtent pas, la mise en place d'outils pratiques d'aide à la décision⁸⁶, les bénéfices attendus de la DMP pour les parties en présence, les freins possibles et les possibles hésitations face à la DMP (quant au patient et quant au médecin), la lenteur de son déploiement en France, etc. Reste que la pratique de la DMP demeure assez confidentielle, et qu'il conviendrait d'agir à différents niveaux pour progresser dans cette

⁸³ A ne pas confondre avec le DMP (dossier médical personnel).

⁸⁴ Art. L.1111-4 du Code de la Santé Publique.

⁸⁵ J. Andrée-Vert « Patient et professionnel de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée », *Rapport à la Haute Autorité de Santé (HAS)*, octobre 2013.

⁸⁶ A noter en mars 2017, le lancement d'un outil français d'aide à la DMP pour les patients atteints de maladies rénales : « La Ville du rein », qui offre un parcours ludique incluant le bureau du néphrologue, un centre d'hémodialyse, une unité d'auto-dialyse, une association de patients et un service de transplantation rénale. Développé par l'association de patients Renaloo, il présente les différentes options de traitement possibles (dialyse, greffe...), les avantages et les inconvénients de chacune, en interpellant le participant quant à ses préférences.

démarche : auprès des autorités de santé en favorisant ce changement de mentalité, et aussi des médecins en se formant et en partageant cette pratique, sans oublier les patients. Les lignes commencent à bouger, comme en témoigne la récente conférence internationale sur la DMP, organisée à Lyon en juillet 2017⁸⁷.

Cet élargissement de la question de la décision médicale pose question aux patients et à leurs parents, confrontés au flou juridique existant, et qui réclament des cadres plus clairs quant à son application :

Qu'impose réellement la loi aux professionnels de santé en matière de DMP ? Comment parler d'une DMP si au final c'est le médecin qui décide seul, sans donner les vrais outils aux patients ? Dans quelle mesure une équipe médicale peut-elle imposer un soin à un patient qui le refuse⁸⁸ ?

Comment protéger juridiquement les soignants alors qu'ils ont élargi le cadre de la prise de décision, mais se voient toujours tenus pour seuls responsables et parfois cibles d'actions en recours de la part de patients ou de familles ? Les rôles et responsabilités me semblent devoir être clairement définis⁸⁹...

Il convient ici de rappeler l'existence de textes peu connus du grand public, mais qui offrent justement un cadre assez clair à l'exercice de la DMP. Outre la loi Kouchner⁹⁰, on peut mentionner :

- La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative au patient, à la santé et aux territoires (dite loi HPST) ;
- L'arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges d'un programme d'éducation thérapeutique du patient⁹¹, redéfinissant l'arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'ETP ;

⁸⁷ [En ligne] <<http://isdm2017.univ-lyon1.fr>> (consulté le 7 juin 2020).

⁸⁸ P. Parrad, courriel en date du 28 juillet 2020.

⁸⁹ E. Le Poulenec, courriel en date du 3 août 2020.

- La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de soins.

5.3.4 Le patient-partenaire

Le terme de « patient partenaire » a d'abord été utilisé dans le cadre d'une université nord-américaine du Kansas dès 1992. Ce dispositif initié pour permettre aux étudiants en médecine de mieux appréhender la vie avec la maladie de personnes vivant avec une polyarthrite rhumatoïde, a par la suite été étendu à partir de 1995 au Canada et en Scandinavie, en 1996 au Royaume-Uni et aux Pays Bas. Il a fallu attendre 1997 pour que la France, sous le leadership du professeur Euller-Ziegler à Nice, se lance dans cette initiative. En effet, la volonté d'équipes franco-canadiennes s'est orientée sur la possibilité de permettre à tout patient, s'il le souhaite, de s'identifier ou de devenir « patient partenaire » dans ses propres soins lors du temps partagé avec des professionnels de santé dans le soin, ou dans des milieux en dehors du circuit strictement médical. Dans ce modèle, le patient est considéré comme un partenaire véritable, mais il peut avoir face à lui des publics très diversifiés, soignants, chercheurs, ou simples auditeurs à la recherche d'informations liées au vécu de la maladie.

L'équipe réunie à Nice, a développé le concept d'UniverCité du Soin⁹² au sein de laquelle est né au printemps 2019 le Centre d'Innovation du Partenariat avec les patients et le public (CI3P) ; elle a initié, en prolongement du premier sommet international sur le partenariat avec les patients (qui s'est déroulé à Montréal⁹³) le premier colloque international européen, qui a eu lieu à Nice, les 14 et 15 novembre 2019⁹⁴. Ont ainsi été réunis des contributeurs et congressistes de huit régions françaises et de plusieurs équipes

⁹⁰ Art. 20 de la loi Kouchner du 4 mars 2002, chapitre IV : « Participation des usagers au fonctionnement du système de santé, avec le renforcement du rôle des associations de la représentation des usagers ».

⁹¹ Art. 84 de l'arrêté du 14 janvier 2015 et art. L.1161-2 du Code de la Santé Publique.

⁹² V. Ghadi, L. Flora, P. Jarno, H. Lefebvre « Patient Knowledge in the health system in France: State of the Art », dans *Patient Knowledge: A Cornerstone for the Transformation of Care and Health Organizations* (dir. M.-P. Pomey et V. Dumez), octobre 2019.

⁹³ [En ligne] <<https://medecine.umontreal.ca/2019/05/14/le-patient-comme-bras-droit-du-medecin>>, (consulté le 4 juillet 2020).

de Suisse, Belgique et Canada (dont les pionnières de Montréal et Rimouski). Cet événement a été organisé alors que le terme de « patient partenaire » est de plus en plus utilisé en France aux côtés de bien d'autres qualificatifs enrichissant les qualificatifs de patients et usagers, tels le « patient-ressource » ou, celui - plus discuté - de « patient expert ».

5.3.5 Le patient-ressource

Le patient ressource est l'une des facettes de l'éducation thérapeutique du patient : ce vocable est fréquemment employé pour évoquer le patient qui désire être acteur de sa maladie, de ses traitements, de sa prise en charge, et qui ne rechigne pas à transmettre son expérience de patient préférentiellement auprès d'autres malades, sinon auprès de soignants. Le public auquel s'adresse le patient-ressource se trouve donc plus rétréci que celui se situant en face du simple patient-partenaire : le patient-ressource s'adresse préférentiellement à d'autres patients. C'est ici que l'on peut situer la notion de « pair », telle qu'elle est définie par Eve Gardien :

Issu du latin « par », signifiant semblable ou encore égal, la catégorie anglo-saxonne de peer, a été désignée de façon plus extensive pour désigner « les mêmes » au sens d'individus directement concernés par une même cause ou une même situation de vie... Ce qui constitue l'autre comme pair est un ressenti subjectif d'une proximité fondée sur l'expérience similaire de situations spécifiques... Ils se rassemblent car ils ont le sentiment de se ressembler... L'épreuve commune fait de l'autre un pair... Etre pair suppose une identification réciproque entre deux personnes reconnaissant l'autre comme même que soi⁹⁵.

Le diabétologue Claude Colas, dans un dossier thématique sur les maladies chroniques, présente le patient-ressource comme « un partenaire du soignant, il le soutient dans sa démarche éducative tout en la complétant. Il est doué d'empathie, capable de dialogue et de partage, et s'il voulait devenir expert, il pourrait être formé à l'éducation sur

⁹⁴ [En ligne] <https://luigiflora.wordpress.com/2019/10/17/de-lalliance-francophone-a-une-alliance-sans-frontieres-pour-le-partenariat-patient/#_edn4>, (consulté le 4 juillet 2020).

⁹⁵ E. Gardien, *L'accompagnement et le soutien par les pairs*, Presses Universitaires de Grenoble, 2017, p. 43-47

la santé, comme tout autre soignant⁹⁶. » Cet article pointe une possible confusion entre les vocables utilisés : partenaire, ressource, expert, aidant, tutoriel, etc., tant il est vrai que les contours de chaque dénomination peuvent paraître flous. Loin d'être hostile aux initiatives en démocratie sanitaire, l'auteur pointe cependant la question de la nécessaire distance entre le patient-ressource et ses pairs. De son côté, le Pr. André Grimaldi dénonce un possible assujettissement du patient-ressource au professionnel de santé, le corps médical semblant plutôt accorder son assentiment à l'idée de ressource dans laquelle il pourrait puiser sans vergogne⁹⁷ ! Rendre acteur le patient en le sollicitant, l'aide à mieux comprendre les enjeux et améliore sa prise en charge et son suivi. Les sujets en soin mobilisent tout un travail d'analyse et de formation sur eux-mêmes, ce qui les autorise à se redéployer à leur tour auprès de leurs pairs, en étant transformés par l'expérience vécue.

Le rôle des patients est devenu essentiel pour une relecture critique de ce que les professionnels proposent en éducation thérapeutique, pour donner leur vision des situations, pour construire ensemble différents outils et documents. Il ne s'agit pas tant d'évoquer la perte de certaines fonctions vitales, que de s'intéresser aux apprentissages et au développement personnel, de découvrir de nouveaux savoir-faire à faire reconnaître.

L'initiative de l'ETP institutionnalisée prouve que les malades produisent des savoirs qui, s'ils étaient pris en compte, pourraient participer à l'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins en s'appuyant sur de nouveaux modèles d'organisation des soins et du travail médical : « la maladie comme apprentissage », sous-titre de l'ouvrage de Catherine Tourette-Turgis, autorise le patient-ressource à élaborer une nouvelle temporalité et de nouveaux buts dans son activité, à réorganiser son image corporelle, à utiliser et détourner les objets de leurs usages, à reconsidérer ses interactions sociales, etc. Il a été démontré que la qualité du soutien social apporté par les pairs-patients (autre nom du patient-ressource) était un facteur fondamental de bien-être émotionnel⁹⁸. Dans les domaines du

⁹⁶ C. Colas « Le patient-ressource, la patient-aidant ou tutoriel... Qui est-il ?... », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 9, n° 6, 2015, p. 575-578.

⁹⁷ A. Grimaldi et al. *Les maladies chroniques vers la 3^{ème} médecine*, Odile Jacob, 2017, p. 324.

⁹⁸ T.-E. Joiner « Contagious depression : existence, specificity to depressed symptoms, and the role of reassurance seeking », *Journal of personality and social psychology*, n° 67, 1994, p. 287.

VIH et des MST, le conseil par les pairs est une option de traitement de plus en plus développée, surtout pendant la période d'annonce du diagnostic ; d'autres études soulignent que le soutien par les pairs améliore les scores de qualité de vie pour des patients ayant dépassé les douze premiers mois de soins antirétroviraux. Il en serait de même de l'importance des pairs dans le processus d'apprentissage du corps après l'accident⁹⁹.

Une initiative française intéressante a été la mise en place, en janvier 2016, de l'Institut Français de l'Expérience Patient (IFEP)¹⁰⁰. « Cette organisation a pour vocation de contribuer à faire de l'expérience patient un levier de transformation du système de santé [...] Son positionnement se place autour du renforcement de l'intérêt à agir de tous, en rendant explicites les avantages de la prise en compte de l'expérience patient [...] et à explorer de nouveaux canaux pour faire participer les patients et leurs proches¹⁰¹. » Le 24 janvier 2019, l'IFEP a présenté le résultat du baromètre de l'expérience patient issu d'une enquête en ligne réalisée à l'automne 2018 auprès de 886 professionnels impliqués.

5.3.6 Le patient-expert

L'éducation thérapeutique par (et non seulement pour) le patient rejoint une thématique de plus en plus actuelle, celle du patient-expert. On peut en effet se demander si on peut parler de l'expérience seule du soigné, mais aussi de son savoir expérientiel et de son expertise... et poser ainsi la question de la compliance, tels que le montrent certaines études sur l'éducation thérapeutique du patient, comme les travaux de Catherine Tourette-

⁹⁹ E. Gardien, L'accompagnement et le soutien... », Op. cit., p. 61.

¹⁰⁰ [En ligne] <<https://experiencepatient.fr/qui-sommes-nous>>, consulté le 10 septembre 2020.

¹⁰¹ R. Merle, « La place des patients dans le système de soins », *Diabète et Obésité*, vol. 14, n° 126, septembre 2019, p. 138.

Turgis¹⁰², ou plus récemment encore, d'Eve Gardien¹⁰³. Dans la même logique, quelques collectifs de patients s'attachent à résister au langage de l'identification médicale.¹⁰⁴

L'idée d'expertise-patient n'est pas complètement neuve, le premier programme de patient-expert diabétique ayant été initié dès 1999 à Stanford (États-Unis), en s'appuyant sur le premier manuel d'éducation des diabétiques d'Elliott P. Joslin (1941) et sur les travaux en efficacité de l'ETP de Leona V. Miller et Jack Goldstein (1972). En Europe, c'est surtout la Suisse qui s'est lancée la première, avec la création de l'unité de traitement et d'enseignement du diabète, à Genève, par Jean-Philippe Assal. La France s'est engagée dans la mise en place d'initiatives porteuses de l'expertise-patient grâce à l'engagement de plusieurs structures, comme le GFPH¹⁰⁵ dans le champ du handicap moteur¹⁰⁶, l'association François Aupetit dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques intestinales¹⁰⁷, ou grâce au programme d'expérimentation audacieux du CCOMS¹⁰⁸ dans le champ de la maladie mentale (avec la création de 30 postes de médiateurs de santé/pairs au sein d'hôpitaux psychiatriques à Paris, Marseille et Lille)¹⁰⁹.

En France, la loi Kouchner de 2002 et la participation des associations de patients à l'organisation du système de santé sont des gages pour lancer ce projet d'expertise-patient. Mais ce sont les patients eux-mêmes qui, à partir de 2005, sont en première ligne, comme

¹⁰² C. Tourette-Turgis « L'éducation thérapeutique du patient, la maladie comme occasion d'apprentissage », De Boeck Supérieur, Louvain-la-Neuve, 2016.

¹⁰³ E. Gardien « L'accompagnement et le soutien par les pairs », Presses Universitaires de Grenoble, 2017.

¹⁰⁴ C'est le cas du collectif « Ding Ding Dong », à propos des personnes atteintes de la maladie de Huntington. Voir K. Solhdju « L'épreuve du savoir – Propositions pour une écologie du diagnostic », Editions Ding Ding Dong/Presses du Réel, Rennes, 2015.

¹⁰⁵ GFPH : Groupement Français des Personnes Handicapées.

¹⁰⁶ J.-L. Simon et al. « Après les États-Généraux du travail social, rapport d'expériences pour les droits de l'homme dans le champ de l'invalidité », *Vie Sociale*, n° 13, éditions ERES, Toulouse, 2016.

¹⁰⁷ E. Balez, H. Bloch, *Patient expert, mon témoignage face à la maladie chronique*, Odile Jacob, 2015.

¹⁰⁸ CCOMS : Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la recherche et la formation en santé mentale.

[En ligne] <<http://www.ccomssantementalelillefrance.org/sites/ccoms.org/files/pdf/PlaquetteCCOMSVF-LD.pdf>>, (consulté le 29 mai 2020).

¹⁰⁹ C. Douillet « Quand le malade devient expert », *Ombres et Lumière (OCH)*, n° 207, 2015, p. 32-33.

l'écrit le Pr. Grimaldi dans sa somme sur les maladies chroniques. L'AFD, devenue Fédération Française des Diabétiques, a piloté le projet en faisant preuve d'un fort volontarisme auprès de la CPAM ; celle-ci a donné en 2008 un coup de pouce décisif pour organiser la formation desdits patient-experts¹¹⁰, en contrepartie de l'appui à la mise en place d'une expérimentation de coaching téléphonique pour les patients diabétiques (et qui deviendra le programme Sophia, financé conjointement par la DGS et la CNAMTS). L'objectif est de « faciliter la mobilisation des ressources personnelles des patients accompagnés, dans le but d'avoir une meilleure qualité de vie, de les aider dans la prise en charge de leur diabète. Le patient-expert est cette personne atteinte d'une pathologie qui accompagne d'autres personnes, non pas pour témoigner de son expérience, mais pour les écouter, les comprendre, et les orienter afin qu'elles trouvent leur propre chemin¹¹¹. »

Impliquer le patient revient à le considérer comme un sujet de soins (et non comme simple objet) : de subissant, puis partageant, il devient à son tour un sachant autonome. Du coup, l'expérience devient expertise de la maladie vécue au quotidien, avec des mots, des signes, que seul le patient peut exprimer... Le verbe latin *experiri* signifie « éprouver » : « ainsi l'expérimenté est celui qui a de l'expérience, à qui les choses sont connues par un long usage, l'expert est celui qui a acquis, par l'usage aussi, non pas une connaissance générale, mais une habileté spéciale¹¹². »

Le patient expert est donc un patient éclairé¹¹³, son autonomie et sa dignité de patient l'invitent à revendiquer une nouvelle place, un nouveau positionnement : il passe du « statut » de patient-ressource à celui de patient-expert, au même titre que l'expertise du spécialiste, mais dans des domaines différents, sur des registres complémentaires, dans le respect de la place assignée à chacun. L'expertise du patient est reconnue et peut être requise pour un meilleur accès au soin et à la prise en charge dans son ensemble. « Une des

¹¹⁰ Formation initiale de 40 heures, délivrée dans des structures comme les Universités des Patients, suivie d'une validation pratique, d'une autorisation d'exercice et d'une période d'essai d'un an.

¹¹¹ A. Grimaldi, *Les maladies chroniques...*, Op. cit, p. 325.

¹¹² R. Merle, « La place des patients dans le système de soins », Op. cit, p. 139.

¹¹³ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite loi Kouchner, art. 1111-2.

caractéristiques de l'expert, et en cela il diffère du savant, est sa volonté d'agir sur le cours des choses¹¹⁴. »

Etant moi-même patient porteur de plusieurs pathologies, j'ai été sensibilisé à cette question de l'expertise du patient, vis-à-vis de laquelle je suis devenu un militant convaincu, au point de m'inscrire en 2018 dans un parcours de formation à l'ETP, au sein de l'Université des Patients de Grenoble (UDPG)¹¹⁵. Il s'agissait d'accumuler 40 heures de formation, aboutissant normalement à la délivrance d'un Certificat Universitaire (C.U.) par l'Université Grenoble-Alpes. Nonobstant l'appui d'une documentation de qualité et une dynamique de groupe éprouvée, les conflits n'ont pas manqué d'apparaître et de s'étendre, jusqu'à la démission de plusieurs d'entre nous, y compris moi-même¹¹⁶ : on n'a jamais vraiment su quel type de validation nous allions obtenir en fin de parcours (un D.U. qui s'est transformé en C.U.), ni quels type et lieu de stage pratique étaient requis pour compléter la partie théorique enseignée. Alors qu'une certaine horizontalité des relations semblait requise pour ce type de formation, on s'est retrouvés avec un enchaînement de rapports pyramidaux et assez hiérarchisés ; cela me semblait contrevenir un tant soit peu aux théories de l'*empowerment* du patient, de son auto-détermination, de la prise en compte de nos ressources propres. Il faut aussi y rajouter l'énigme d'une nouvelle équipe de formation aux manettes de la structure : je m'étais inscrit en 2017 auprès de responsables avec qui une bonne confiance s'était installée, et je me retrouvais avec des formateurs en conflit avec ces derniers (qui avaient d'ailleurs été démis de leurs fonctions). Finalement, de nombreux conflits de pouvoirs et de préséance ont éclaté, contrariant sérieusement l'idée que je pouvais me faire du partenariat et de l'expertise-patient.

¹¹⁴ N. Khalifa, « Les raisons d'être du patient-expert dans l'odontologie », *Lettre de Santé publique dentaire*, n° 4, 2009.

¹¹⁵ Suivant l'article 84 de la loi HPST du 21 juillet 2009, la première Université des Patients a été fondée en 2009 à Paris, adossée à l'Université Pierre et Marie Curie Paris VI, la deuxième a été montée en 2012 à Marseille, et celle de Grenoble en 2014, privilégiant le modèle associatif, devait être portée par des patients.

¹¹⁶ J'ai pu obtenir une attestation de présence à 35 heures de formation (sur les 40 requises), sans aucune intention de poursuivre la formation sur ce régime.

C'est alors que je me suis posé la question d'une possible professionnalisation et d'une rémunération de ces « patients-experts », justement soulevée dans le titre d'un article par le diabétologue Claude Colas¹¹⁷ : « Le patient expert, le patient ressource, la patient aidant ou tutoriel... Qui est-il ? Un nouveau professionnel de santé ? Quel rôle peut-il jouer ? Exercera-t-il un contre-pouvoir s'il possède le savoir ? » Il existe actuellement des cas où l'investissement actif des patients est reconnu avec un cadre réglementairement défini¹¹⁸. C'est le cas des patients représentants des usagers, des intervenants en ETP, des médiateurs pairs en santé mentale... Leurs statuts peuvent aller du bénévolat à une rémunération possible, en passant par le défraiement. « Le risque direct pour les autres patients est le corollaire du pouvoir attribué par l'expertise. Les médecins peinent à se défaire de l'image du mandarin du siècle dernier, et il serait dommage que cette place juste laissée vacante soit occupée par le patient-expert¹¹⁹. » Cela illustre bien qu'on ne s'improvise pas patient-expert, qu'on le devient, et qu'avant d'être expert pour les autres, le patient devient expert pour lui-même. Cette « auto-formation » est désormais complétée et validée par des diplômes en ETP délivrés par des structures comme les Universités des Patients. Celles-ci peuvent jouer « un rôle social, en offrant à un public bien souvent exclu, des propositions de formation initiale et continue, une possible reconstruction sociale et professionnelle à travers un potentiel métier¹²⁰... »

Je formule donc par expérience un certain nombre de réserves, partagées avec d'autres patients, mais aussi avec quelques professionnels, comme le Dr. Claude Colas et le Pr. André Grimaldi¹²¹. Il faut y ajouter un certain flou juridique autour de la notion de

¹¹⁷ C. Colas, « Le patient-ressource, la patient-aidant ou tutoriel... Qui est-il ?... », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 9, n° 6, 2015, p. 575-578.

¹¹⁸ Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, dite loi HPST. JORF n° 0167 du 22 juillet 2009, p. 12184.

¹¹⁹ D. Moro-Sibilot, M. Giaj Levra, R. Merle « Le patient acteur de son traitement », *Op. cit.*...

¹²⁰ *Ibidem*.

¹²¹ A. Grimaldi et al. *Les maladies chroniques...* *Op. cit.*, p. 336.

P. Barrier, « Les ambiguïtés du patient-expert », *Médecine des Maladies Métaboliques*, n° 10, juin 2016, p. 348-352.

patient-expert : la loi HPST de 2009 reconnaît certes l'ETP¹²², mais on attend toujours un décret encadrant la validation de la formation à l'accompagnement. Il convient d'ajouter à ces questions la mise en garde de l'Inserm, à travers sa note du GRAM en 2016 : « Il ne faut pas confondre les démarches de formation de professionnels du soin (comme les pairs-aidants) avec la volonté différente de former des patients pour qu'ils deviennent formateurs en éducation thérapeutique auprès de personnes malades¹²³. »

Loin de me décourager, je continue de croire en l'expertise du patient-ressource, et j'ai même choisi d'aller plus loin, en considérant que le patient peut devenir de ce fait un formateur compétent dans sa pathologie et dans la prise en charge de cette dernière.

5.3.7 Le patient-formateur

En effet, le patient, de par son expertise, peut devenir à son tour un patient-formateur. Son vécu de patient-ressource et son expertise acquise le poussent et l'autorisent à devenir formateur, au nom de l'expérience de la maladie acquise au long des années et des connaissances accumulées. Les destinataires de ce dispositif innovant sont les représentants du corps médical, y compris celles et ceux qui se forment à intégrer ce corps¹²⁴.

Le Québec fut pionnier quant à la mise en œuvre de la notion de patient-formateur : en 2010, la faculté de médecine de Québec a demandé à un patient de diriger un Bureau Facultaire consacré à l'Expertise des Patients-Partenaires (BFEPP), devenu en 2013 la Direction Collaboration et Partenariat Patient (DCPP)¹²⁵. Cette faculté a aussi mis en place

¹²² Art. 2 de l'arrêté ministériel du 2 août 2010 portant sur l'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient.

¹²³ Inserm, « Relevé de décisions GRAM n° 45 », *Mission Associations Recherche & Société*, 17 juin 2016.

¹²⁴ L. Flora « Le concept du patient formateur auprès des étudiants en médecine : un modèle effectif », *Revue Générale de Droit Médical*, numéro 34, 2010, p. 115-135.

O. Gross, Y. Ruelle, T. Sannié et al, « Un département universitaire de médecine générale au défi de la démocratie en santé : la formation d'internes de médecine générale par des patients-enseignants », *Revue Française des Affaires Sociales*, avril 2017.

¹²⁵ L. Flora, *Le patient formateur : nouveau métier de la santé ? Comment les savoirs expérientiels de l'ensemble des acteurs de santé peuvent relever les défis de nos systèmes de santé*, Presses Académiques Francophones, Sarrebruck, 2015, p. 403-412.

un groupe d'usagers du système de santé, rémunérés pour donner des cours aux étudiants. Cette initiative canadienne s'inspire de ce que l'on appelle désormais « le modèle de Montréal », qui demeure le fil rouge de l'ETP dans de nombreuses institutions des deux côtés de l'Atlantique¹²⁶. Ce modèle articule le niveau de participation et le continuum de l'engagement des patients avec les facteurs influençant ce dernier : patients, intervenants, organisation et société, selon un cadre théorique dessiné par CARMAN en 2013.

Une des premières actions françaises dans ce sens est celle de la faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie (UPMC) à Paris, lancée à la rentrée de l'année 2011. Le professeur Alexandre Duguet explique : « On est partis du constat que le patient hospitalisé a l'impression de ne plus être considéré comme une personne, mais juste comme une maladie. Nous souhaitons que nos étudiants, habitués à traiter des maladies aiguës, connaissent les attentes des patients atteints d'une pathologie chronique... et qu'ils puissent établir une relation empathique avec le malade¹²⁷. » Plus les étudiants avancent dans leur cursus de médecine, plus cette empathie semble faire défaut, et on ne la retrouve plus au niveau qu'elle atteignait en première année. Ce constat est clairement dénoncé dans l'étude réalisée par Claire Compagnon et Thomas Sannié en 2016¹²⁸. Cinq ans plus tôt, l'engagement croissant des patients dans la formation médicale avait fait l'objet d'une étude de la Fondation pour l'amélioration de la santé. Le tableau de la page suivante explicite à force d'exemples concrets les rôles possibles des patients dans cette formation :

¹²⁶ M.-P. Pomey, L. Flora, P. Karazivan Philippe, V. Dumez, E. Jouet et al, « Le ' Montréal model' : enjeux du partenariat relationnel entre patients et professionnels de santé », *Santé publique*, n° 2015/S1, 2015, p.41-50.

¹²⁷ A. Duguet « Quand des patients donnent des cours aux étudiants en médecine », dans Bienvault P., *La Croix*, février 2014.

¹²⁸ C. Compagnon, T. Sannié, *L'hôpital, un monde sans pitié*, L'Editeur, 2016.

[Tableau n° 20 : Engagement des patients dans la formation médicale en six étapes]

Il importe de signaler ici l'existence du collectif « Associations nos savoirs », dont « l'objectif principal est de promouvoir un plaidoyer pour l'intégration des patients dans la formation initiale et continue des professionnels de santé et du secteur social, avec l'ambition de renforcer la qualité des relations entre les uns et les autres pour de meilleurs soins et accompagnements¹²⁹ ». Ce collectif s'est inspiré de la « Déclaration de Vancouver » qui, en 2015, posait la question suivante : « Où est la voix des patients et des personnes accompagnées dans la formation des professionnels de la santé et des services sociaux ? » Le 14 juin 2018, un séminaire de consensus a permis la rédaction de la Déclaration de Paris¹³⁰. Présentée lors de journées d'étude six mois plus tard, elle promeut cette intégration souhaitée des patients dans la formation initiale et continue des professionnels, en s'appuyant sur une approche volontairement transversale au-delà des métiers et des repères habituels. Il semble cependant y manquer le champ de la recherche biomédicale, surtout quand le patient-formateur parle au nom de l'expérience de sa propre maladie. C'est ici que les associations de patients peuvent intervenir, car leur expérience paraît plus transversale : « Il faut donc pouvoir combiner l'expertise du patient et celle collective de l'association¹³¹ ». C'est ce que confirme la démarche du GRAM, qui rassemble des associations ayant en effet acquis une expertise, notamment des questions que se posent les chercheurs. : « Le patient qui agit à titre individuel, en tant qu'expert, ne possède pas cette connaissance, donc cette expérience, du monde de la recherche¹³². »

Ce sont donc les associations de patients qui ont été contactées dans un premier temps, chargées de débusquer des « partenaires d'enseignement » pour les travaux dirigés des étudiants en médecine de 4^e et 5^e année. Les pathologies concernées furent d'abord le sida, le diabète et l'hémophilie, et le 3^e Plan Cancer prévoit de généraliser à toutes les facultés de médecine l'implication des patients dans les études médicales.

¹²⁹ R. Merle, « La place des patients dans le système de soins », *Op. cit.*, p. 136.

¹³⁰ [En ligne], <<http://associations-nos-savoirs.fr>>, consulté le 10 septembre 2020.

¹³¹ Inserm, « Relevé de décisions n° 45 », *Mission Associations Recherche & Société*, 17 juin 2016.

¹³² *Ibidem*.

Pour ma part, je propose à des patients porteurs d'anomalies chromosomiques rares, avec un retentissement sur le développement intellectuel, d'intervenir dans la formation des étudiants en Master 1 de biologie, dans le cadre d'un module « Éthique et Société ». Il s'agit de leur parler du quotidien de leur maladie : soins et traitements, parcours socio-éducatif, parcours scolaire spécialisé ou en inclusion, vie familiale, insertion professionnelle, implication associative, etc. Lors des évaluations de fin d'année, c'est l'un des cours qui est le plus apprécié des étudiants. L'estime de soi des patients-formateurs, ici rémunérés, en est renforcée, et leur pathologie prend à leurs yeux un sens nouveau.

5.4 La transformation du système de santé

Notre système de santé a un besoin urgent de se réformer pour des raisons éthiques aussi bien qu'économiques. Au sein de ce système, la promotion des usagers en tant qu'acteurs responsables peut être un levier à saisir. L'objectif est de nouer une relation orientée vers le partage entre soignants et soignés, avec des priorités en termes de prévention, d'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des patients.

L'une des premières inspirations puise sa source dans le *Design Thinking* qui se veut une synthèse entre les pensées analytique et intuitive. La méthode, élaborée dans les années 1980 à l'Université Stanford aux États-Unis par Rolf Faste et Peter Rowe s'appuie sur un processus de co-créativité impliquant des retours de l'utilisateur final. Pour ces auteurs, l'expérience domine de plus en plus l'économie. En termes de succès et de rentabilité, ce n'est pas tant la mise sur le marché d'une technologie récente que la promotion de l'expérience particulière, unique et nouvelle, qui compte pour accompagner l'innovation proposée. Dans le domaine de la santé, les patients peuvent être invités à identifier une problématique et à trouver une idée qui peut aider à la résoudre. La logique de co-création implique une certaine intelligence collective à l'œuvre dans le modèle associatif, et accorde une importance majeure à l'étude de terrain, offrant une bonne compréhension de l'expérience-patient.

Dès 2014, la HAS a initié le projet de « patient traceur », dont la finalité est d'améliorer la prise en compte de la parole du patient au sein d'un engagement collectif, et

de l'exploiter pour performer la qualité de prise en charge des patients¹³³. La méthode du patient traceur se développe largement dans le cadre des certifications d'établissements de santé, entre autres par une toute récente version parue en 2020, en retard d'application en raison de la poursuite de la crise sanitaire due à la Covid-19¹³⁴.

Le rôle et la place des usagers du système de santé ont une nouvelle fois été redéfinis dans le cadre de la loi « Ma santé 2022 », votée en juillet 2019¹³⁵. Depuis la loi Kouchner de 2002, le terme d'usager de la santé insiste sur la dimension citoyenne voire éthique du droit au soin. Ainsi, le patient est devenu un acteur avec de multiples facettes, décrites en différents lieux de ce travail : représentant des usagers, patient-ressource, partenaire, formateur, chercheur, voire expert en santé. « Pour autant, paradoxalement, dire d'un patient qu'il est 'acteur' de sa santé est un non-sens étymologique¹³⁶. » De fait, étymologiquement, le mot patient est dérivé du verbe latin au présent (à la 1^{ère} personne du singulier) *patior* qui signifie : j'endure, je supporte, je me résigne, ou encore du participe présent *patiens* : celui qui endure, qui supporte, etc

De fait, selon l'OMS, la santé doit être un objectif de toutes les politiques publiques menées en France et dans le monde. Le HCSP¹³⁷ a identifié plusieurs défis, dont celui des maladies chroniques et de leurs conséquences, et celui de l'adaptation du système de santé aux enjeux démographiques, épidémiologiques et sociétaux. Le décret du 29 décembre 2017, qui définit la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022, est une opportunité à condition de centrer l'offre de soins sur les besoins des usagers. Quatre priorités se dégagent : la prévention, la lutte contre les inégalités sociales et territoriales, la pertinence et la qualité des soins, la place des usagers.

¹³³ Haute Autorité de la Santé, *Le patient traceur en établissement de santé. Méthode d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (Guide méthodologique)*, novembre 2014.

¹³⁴ [En ligne] <https://www.has-sante.fr/jcms/c_2969340/en/decouvrir-la-v2020>, (consultée le 6 septembre 2020).

¹³⁵ Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.

¹³⁶ R. Merle, « La place des patients dans le système de soins », *Diabète et obésité*, vol. 14, n° 126, septembre 2019, p. 134.

¹³⁷ HCSP: Haut Conseil de la Santé Publique.

Sur ce dernier point, VLM est invitée à rejoindre le mouvement de cette stratégie nationale, qui est devenue une exigence citoyenne et un enjeu majeur pour la réussite de la politique de santé, dans laquelle chacun peut prendre des décisions éclairées concernant sa propre santé ou celle d'un proche. Plusieurs pistes sont proposées dans le décret du 29 décembre 2017, dont cinq d'entre elles peuvent retenir l'attention de VLM :

Renforcer la représentation et le rôle de l'expertise des usagers dans le système de santé par le développement de la formation et par la simplification des instances de démocratie sanitaire ; outiller les acteurs de la démocratie en santé en s'appuyant sur les leviers du numérique pour faciliter l'expression collective et la participation active des usagers à la veille sanitaire ; développer des indicateurs de résultats et de qualité des parcours et des soins issus des expériences individuelles des patients ; impliquer les usagers dans les actions de recherche et d'amélioration de la sécurité et de la qualité de l'offre de santé ; favoriser l'autonomie et la participation des usagers par des démarches innovantes d'accompagnement et d'éducation thérapeutique et celles de type patient/usager « expert » ou médiateur de santé pair ; créer une culture de décision partagée entre soignants et patients¹³⁸...

Une application récente de la stratégie nationale de santé réside dans les contrats signés dans les territoires entre professionnels, collectivités et ARS, regroupés dans un schéma général présenté par la ministre de la Santé d'alors, Agnès Buzyn : c'est le Projet Territorial de Santé (PTS), dans lequel les besoins locaux en matière de santé sont censés être plus clairement définis. Il permet de décliner le Plan Régional de Santé 2018-2028 dans le territoire départemental. Il constitue, pour une période de 5 ans, le cadre d'action des délégations départementales de l'ARS et de tous les partenaires du territoire : CPAM, mutuelles, collectivités locales, services de l'Etat, sociétés savantes..., en y associant les recommandations de la HAS, les récentes initiatives afférentes à la santé (médecine 4P, ETP...) et les associations d'usagers.

¹³⁸ Décret n° 2017-1866 du 29 décembre 2017 portant définition de la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022. JORF n° 0305 du 31 décembre 2017.

Les Conseils territoriaux de santé (CTS), instance de démocratie sanitaire qui rassemble les acteurs de santé du territoire (dont les associations de patients) veillent à l'adaptation de ces PTS aux spécificités de chaque territoire. Le décret du 9 mars 2020 précise les modalités d'association des élus locaux à l'élaboration du projet territorial de santé, ainsi que celles des associations de patients agréées au titre de l'article L.1114-1¹³⁹.

Il ne faut pas oublier que la France a beaucoup à tirer de l'expérience de ses voisins européens : la Grande-Bretagne a développé sa stratégie « *Patient and Public Involvement* » (PPI) procédure selon laquelle les patients, le public, les utilisateurs de services et les soignants peuvent influencer leurs propres soins et traitements ; ils ont ainsi leur mot à dire sur la façon dont les services sont planifiés et exécutés, et ils aident à apporter des améliorations à la façon dont les soins sont fournis¹⁴⁰. En 2017, les travaux autour du PPI ont abouti à la rédaction du *Guidance for Reporting Involvement of Patient and Public*. Quant à la Suisse, elle intègre depuis plusieurs années des panels de patients dans les politiques hospitalières en vue des actions de transformation de l'hôpital.

5.5 Les nouvelles formes de communication

Grâce aux progrès techniques en termes de communication, on assiste depuis quelques années à une transformation de la relation interpersonnelle mais aussi entre publics. L'interaction entre les représentants des patients et les acteurs de la santé a formalisé les modalités de l'information des patients et de sa diffusion. L'essor des « blogs » et des réseaux sociaux a permis de mettre en lien des patients souffrant de pathologies similaires, et de favoriser l'échange entre pairs, indépendant de la relation médicale. L'utilisation d'Internet est « un moteur puissant pour aider les patients à se regrouper, à partager des connaissances et des expériences, à favoriser le lien social, à faciliter l'accès aux ressources de santé, à diffuser une information fiable, jusqu'à favoriser

¹³⁹ Décret n° 2020-229 du 9 mars 2020 relatif au projet territorial de santé. JORF n° 0060 du 11 mars 2020.

¹⁴⁰ J. Ocloo, R. Matthews, « From tokenism to empowerment : progressing patient and public involvement in healthcare improvement », *British Medical Journal Quality Safety*, n° 25, mars 2016, p. 626-632.

la recherche en contribuant à son financement ou en aiguillant les malades vers des essais cliniques¹⁴¹. »

Les réseaux sociaux sont un outil merveilleux, mais cet outil est encore peu codifié. Il nécessite une maîtrise indispensable avant utilisation large. Il faut aussi tenir compte des règles de confidentialité et du secret médical quand des médecins sont engagés dans les échanges sur les réseaux. En décembre 2011, l'Ordre des Médecins a proposé des règles de conduite dans un livre blanc : « La déontologie médicale sur le web ». La place de plus en plus prépondérante des réseaux sociaux ne va pas s'éteindre, et dans ce contexte, le rôle de patients « blogueurs » sera, lui aussi, grandissant. Par le biais de l'accès libre sur Internet, ils peuvent conforter leurs connaissances et renforcer leur maîtrise de l'information. C'est un nouveau champ qui se superpose à l'expérience patient. L'addition expérience + connaissances + Internet (sites, réseaux sociaux) aboutit à une expertise-patient augmentée. Les soignants doivent être en mesure de suivre le mouvement, afin d'être à la hauteur des attentes exprimées par ces réseaux de patients. Ce rééquilibrage de la relation médecin-patient paraît positif, autorisant un échange constructif au bénéfice des deux parties. Cependant, il faut reconnaître que « cette situation est inhabituelle et peut donner lieu à des crispations liées essentiellement à un sentiment de basculement des rôles auquel les soignants ne sont pas encore entraînés¹⁴². » Le risque n'est pas nul de rencontrer dès lors un patient devenu

Consommateur éclairé, informé, surinformé, laissant ses affects pour choisir aujourd'hui le meilleur rapport bénéfice/risque parmi les prestations offertes par les professionnels, et demain le meilleur le meilleur rapport bénéfice/coût parmi les gammes proposées par son assurance privée. On imagine derrière cette vision des enjeux louables de rationalisation des soins, mais malheureusement aussi

¹⁴¹ D. Moro-Sibilot, M. Gaj Levra, R. Merle, « Le patient acteur de son traitement », *Revue des Maladies Respiratoires*, n° 11, 2019, p. 452.

¹⁴² *Ibidem*.

*moins recommandables de rationnement des soins ou de profits au bénéfice de tiers non-malades*¹⁴³.

D'un point de vue plus institutionnel, les interactions associatives et de la HAS, organisme public acteur de la démocratie sanitaire, ne sont pas fréquentes, mais toujours possibles ; il y a possibilité de saisine par les associations de patients agréées en vue de demander la conduite de travaux ayant des incidences importantes sur la santé relevant de leurs compétences. On l'a vu tout récemment avec VLM, qui a sollicité la HAS en vue d'une accélération de l'AMM de la trithérapie Kaftrio. C'est bien au nom des patients muco que VLM s'est positionnée en faveur de cette nouvelle thérapie de la protéine, et qu'elle continue de la faire au profit d'un élargissement aux classes d'âge plus jeunes. L'association peut aussi intervenir auprès d'autres institutions publiques de santé comme les ARS, relativement à l'organisation de l'offre de soins, au fléchage de certaines dotations financières (MIG), à la représentation des patients et à la démocratie sanitaire dans le système de santé, à la promotion d'initiatives valorisant la patientèle (expérience du patient-compagnon en Aquitaine...), etc.

6. Les différentes formes d'agrément

Pour avoir une existence légale, et pour satisfaire aux nombreuses exigences réglementaires de toutes sortes, les associations sont tenues de se faire enregistrer auprès des pouvoirs publics, afin d'obtenir les agréments idoines. Ce point ne ressortant pas spécifiquement de la problématique de ce travail, il a été placé en annexe de la thèse¹⁴⁴.

7. La place des associations dans la recherche

Les associations de patients doivent aussi trouver leur juste place parmi les principaux intervenants dans la recherche médicale : pouvoirs publics, organismes de recherche, industries pharmaceutiques, et surtout, les mouvements qui leur ressemblent le

¹⁴³ A. Grimaldi, « Patient-expert ou patient-ressource ? » *Correspondance en oncohématologie*, n° 4-5, 2014, p. 142.

¹⁴⁴ Voir en annexe n° 11, le paragraphe « Les différentes formes d'agrément associatif ».

plus : associations gestionnaires d'établissements, mais aussi et surtout les fondations et ligues (organisations philanthropiques et/ou caritatives), très actives dans le domaine de la recherche médicale : « Lorsque le terrain est dégagé, délaissé par les grands acteurs institutionnels de la santé, alors les associations de malades correspondantes sont en mesure de jouer un rôle irremplaçable, la légitimité de leur intervention étant assurée¹⁴⁵. »

Certaines questions éthiques peuvent être soulevées quant à cette articulation entre le monde médical et scientifique et celui des patients. Le premier groupe fonctionne comme un corps constitué autour de connaissances et de pratiques médicales, le second s'est de plus en plus souvent regroupé en associations, afin de capitaliser les expériences liées au vécu de la maladie, et d'imaginer un apprentissage mutuel entre le malade-sujet (se considérant parfois expert) et le spécialiste.

Il est couramment admis que la recherche scientifique et médicale est largement entre les mains des chercheurs, des praticiens hospitaliers, des décideurs du monde de la santé. Or, ce champ est de plus en plus souvent investi par un public nouveau, constitué entre autres par les associations de patients. Au point que le dernier magazine VLM¹⁴⁶ de l'année 2016 titrait dans un de ses articles : « Les malades ont-ils réellement pris le pouvoir ? »¹⁴⁷ Dans ce même numéro de VLM, Denis Guthleben, attaché scientifique au Comité pour l'histoire du CNRS, explique : « L'histoire de l'AFM-Téléthon est celle d'un groupe de citoyens qui, pour guérir leurs enfants, sont partis à l'assaut de différentes citadelles, dont celle de la science... Ils estimaient avoir juste leur mot à dire sur les grands choix scientifiques et médicaux qui concernaient leurs enfants. » C'est aussi ce que pense le Dr. Yves Gillerot quand il remarque :

¹⁴⁵ V. Rabeharisao, M. Callon, *Le Pouvoir des malades. L'Association Française contre les myopathies et la recherche*, Presses de l'Ecole des Mines de Paris, 1999.

J. Geissler, B. Ryll, S. Leto di Priolo, M. Uhlenhopp, « Improving patient involvement in Medicines research and development: a practical road-map », *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 2017, 8 pages.

¹⁴⁶ Ici, le sigle VLM se rapporte au journal « Vaincre les Myopathies » (et non à l'association « Vaincre la Mucoviscidose »).

¹⁴⁷ D. Guthleben « Innover pour guérir », *Magazine VLM*, AFM-Téléthon, n° 179, 4^e trimestre 2016, pp. 22-23.

Une sorte de dynamique « win-win » s'est progressivement installée entre les patients et leurs associations d'une part, et l'industrie de l'autre. S'il est vrai que les associations sont très demandeuses de médicaments orphelins, elles sont tout autant indispensables aux industriels, car elles sont les seules à pouvoir leur fournir des données très précieuses et introuvables comme celle de l'histoire naturelle de la maladie, de ses complications, de son hétérogénéité, etc. Elles sont aussi en mesure de solliciter la collaboration de patients en vue d'éventuels essais cliniques, et tout en étant bien entendu strictement balisé sur les plans de l'éthique, de la confidentialité, du suivi clinique et de la sécurité. Un tel partenariat s'inscrit dans ce nouveau paradigme dans lequel les malades et leurs associations sont partie prenantes dans ce « contrat » qu'il leur arrive même de financer ne fut-ce que partiellement, et de ce fait d'avoir un droit de regard et plus... sur l'état d'avancement de la recherche en cours¹⁴⁸.

Alors, comment en est-on arrivé au point que des « profanes », non spécialistes et surtout non experts en la matière, aient pu s'investir dans un champ qui n'est pas le leur ? Quelle juste articulation trouver entre le monde académique de la recherche et celui des associations de patients ? S'est-on trouvé parfois face à des situations compliquées dans lesquelles la collaboration ne fonctionnait pas, ou ne semblait pas ou plus souhaitable ?¹⁴⁹ Ces questionnements prennent racine dans l'avènement d'une médecine participative, citoyenne, dans laquelle la décision médicale est partagée, avec une implication toujours plus grande de tous les acteurs concernés¹⁵⁰.

L'utilisation des moyens numériques (entre autres Internet) et des TIC¹⁵¹ ont pu aussi favoriser une participation de tous, et une certaine prise d'autonomie des patients, et donc des associations qui les fédèrent...

¹⁴⁸ Y. Gillerot, Les maladies rares. Du diagnostic à la prise en charge, Bruxelles, Mardaga, 2019, p. 104-105.

¹⁴⁹ Voir l'exposé de la problématique et des hypothèses de recherche dans le premier chapitre, les paragraphes 3 et 4.

¹⁵⁰ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 8.2.4.1.

¹⁵¹ TIC : technologies de l'information et de la communication.

Cependant, Martin WINCLER, dans son étude sur les droits des patients se refuse à tout angélisme :

Certes, la représentation des usagers est en progrès, mais les patients restent très minoritaires au sein des instances au sein desquelles ils siègent, très souvent présidées par des médecins qui leur laissent à peine la parole. Le piège est que les pouvoirs publics ou les médecins continuent de faire ce qu'ils veulent, en se servant des associations comme caution, en arguant d'une consultation alors qu'ils ne tiennent jamais compte de la moindre proposition des associations¹⁵².

Le même auteur note aussi un certain nombre de dysfonctionnements dans cette représentation des usagers. Ainsi,

Lorsque des documents de travail sont envoyés la veille pour le lendemain, comment le représentant de l'association aurait-il le temps de consulter les autres adhérents ? Certains points ne sont pas mis en débat parce qu'une partie des personnes qui siègent s'est mise d'accord au préalable (pour 'gagner du temps' bien-entendu...). Les frais de déplacement des représentants de patients ne sont pas souvent remboursés, car ce n'est pas expressément prévu par les textes... Sans parler des employeurs qui n'apprécient guère la multiplication des congés de représentation...¹⁵³

Ces pratiques ont en effet longtemps prévalu dans les relations entre le mouvement *self-help* et le milieu professionnel. Elles semblent avoir eu cours lors de la gouvernance précédente de VLM, qui n'hésitait pas à mettre en avant des « patients-prétexte »¹⁵⁴ de manière publique, en évitant simultanément de répondre à leurs questions posées en interne. Avec l'avènement de courants plus revendicatifs, entre un partenariat réellement effectif et une orientation de plus en plus appuyée vers les pratiques d'*empowerment*, se pose de façon

¹⁵² M. Winckler, S. Viviana, *Les droits des patients*, Fleurus, coll. « Soigner », Paris, 2017.

¹⁵³ *Ibidem*

¹⁵⁴ Terme non-académique choisi par un ancien président du conseil des patients, qui a vécu cette situation comme un ressenti lors de certaines réunions scientifiques, et comme une conviction en entrant au C.A.

accrue la question de l'implication de VLM dans les grandes décisions médicales, entre autres celles relatives à la transplantation pulmonaire.

7.1 L'implication financière des associations dans la recherche

Parmi les questions éthiques posées, on peut s'interroger sur le poids du financement de la recherche par les associations de patients. Selon une enquête menée en 2000 par Michel Callon et Vololona Rabearisoa, 34% des associations interrogées finançaient des activités de recherche, et leur investissement moyen dans la recherche représentait 42% de leur budget total.¹⁵⁵ Il convient de rajouter à ces chiffres les actions médico-sociales organisées, et souvent financées, par les associations. On remarque également que celles-ci ne se limitent pas à fournir un complément aux ressources publiques et privées, mais qu'elles orientent clairement leur participation en soutenant des doctorants et post-doctorants et en finançant des équipements lourds dans les hôpitaux et laboratoires. Ces choix permettent aux associations de pérenniser des compétences sur des thématiques liées aux pathologies cernées.

On recense quatre sortes de financements possibles de la recherche par le secteur associatif :

- La réponse à un appel d'offres ;
- Le projet proposé directement par un chercheur ;
- Une bourse instituée ;
- Une subvention ponctuelle.

Dans l'enquête menée par l'Inserm-CNRS en 2014,

¹⁵⁵ V. Rabearisoa, M. Callon, « Les associations de malades et la recherche, les formes d'engagement des associations de malades » (avec la collaboration de DEMONTY Bernard), *Médecine/Sciences*, n° 2000/16, Paris, 2000, p. 1225-1231.

Une actualisation de ces chiffres d'un point de vue global serait nécessaire vingt ans après, mais les sources semblent manquer quand on les cherche sur Internet en 2020 !

58% des chercheurs en relation avec une association font état d'un soutien financier associatif, dont les trois-quarts en précisent les montants... Plus de la moitié de ces aides viennent en soutien de projets de recherche proposés par les chercheurs en réponse à un appel d'offres, la forme de soutien la plus fréquemment mentionnée... Le montant global médian reçu par chercheur d'une association est de 102 000 euros..., et les projets proposés par les associations s'avèrent mieux dotés que ceux proposés par les chercheurs... On peut noter que la plupart des financements s'inscrivent dans la durée : entre un à deux ans pour un quart, mais supérieurs à quatre ans pour la moitié... et dépassant même 12 ans pour 10% d'entre eux¹⁵⁶.

La perception qualitative de cet apport financier est mentionnée dans l'étude, mettant en valeur la sécurisation de l'activité de laboratoire employant les chercheurs impliqués, ainsi que la possibilité d'accueil d'étudiants. Dans ce document de référence, une chercheuse de 50 ans s'en explique :

Nous répondons régulièrement aux appels d'offre de ces associations, nous mentionnons toujours leur contribution dans nos publications. Le soutien des associations permet de réaliser certaines recherches qui ne pourraient pas avoir lieu avec des financements autres ; cela permet d'amorcer des projets pour lesquels nous avons ensuite des financements conjoints types DHOS-Inserm ou PHRC, ou même plus rarement ANR¹⁵⁷.

Tout ceci autorise à s'interroger sur certains risques : captation des capacités d'investissement collectif par certaines associations au détriment d'autres ? Position privilégiée de ces associations reconnues pour tirer profit supplémentaire des ressources et des infrastructures publiques ? Quelle exacte représentativité des associations pour les malades qui les considèrent comme porte-parole ? Autant de questions relatives aux oppositions entre intérêts particuliers et intérêt général, entre État et société civile... On

¹⁵⁶ M. Bungener, L. Demagny, F. Faurisson, *Associations de malades, regards de chercheurs*, CNRS Editions, Paris, 2014, p. 66-69.

¹⁵⁷ *Ibidem*, p. 70.

s'inscrit ainsi sans doute dans un troisième secteur, associatif et caritatif, après le secteur public puis le secteur privé.

7.2 L'implication réglementaire des associations dans la recherche

En vue de l'obtention des AMM pour certaines pathologies, le directeur scientifique de l'AFM-Téléthon estime « qu'une éducation mutuelle entre les agences réglementaires, les malades, ainsi que les spécialistes des thérapies innovantes, est indispensable¹⁵⁸. » Les discussions avec les agences peuvent parfois rassembler des représentants de malades,

Ce qui leur permet de faire entendre leur expertise ; par exemple, ils peuvent souligner le fait qu'une stabilisation de la maladie est déjà un bénéfice. Par ailleurs, en tant que promoteurs, nous soulevons des interrogations et proposons des réponses sur lesquelles les agences devront se prononcer. Le point de vue des patients associé à l'avis du promoteur les amène à élargir leur réflexion, tant sur les thérapies innovantes que sur les maladies rares. Venant moi-même de l'industrie pharmaceutique, je sais que c'est une démarche à laquelle les industriels ne sont pas encore habitués¹⁵⁹.

Afin de développer des procédures accélérées de traitement des demandes d'AMM, ces dernières arrivent aux agences concernées, qui n'osent pas toujours signer : « Les agences ont peur de s'engager, alors que les malades, eux, sont prêts à prendre le risque¹⁶⁰. »

Suite à la mise sur le marché des nouveaux traitements, il est indispensable d'en viser largement l'accès, pour tous et sans reste à charge. Ils doivent donc être produits en quantité suffisante et remboursés par la Sécurité Sociale. Les associations de patients ont aussi leur mot à dire à ce sujet, autant vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique traditionnelle que dans le domaine des biothérapies innovantes. La situation actuelle est parfois menacée par certains industriels qui revendiquent des prix exorbitants, de plus en plus déconnectés

¹⁵⁸ S. Braun « Obligations réglementaires : une éducation mutuelle », *Vaincre les Myopathies*, n° 178, 3^e trimestre 2016, p. 26.

¹⁵⁹ G. Honnet « Obligations réglementaires... », *Vaincre les Myopathies*, n° 178, *op. cit.*, p. 26.

¹⁶⁰ S. Braun « Obligations réglementaires... », *Vaincre les Myopathies*, n° 178, *op. cit.*, p. 26.

des coûts de développement et de production. C'est le cas du laboratoire Vertex qui produit Orkambi®, un médicament efficace dans la mucoviscidose, et qui a menacé l'État français de stopper la recherche en 2018, si on ne s'alignait pas sur les prix qu'il imposait. VLM a demandé à ce que soit établi un nouveau modèle de prix justes et maîtrisés, afin d'éviter les excès et de garantir l'accès des traitements pour tous, y compris les plus récents et innovants. Les négociations sur le prix de l'Orkambi® ont été bloquées pendant trois ans : l'ATU avait été acceptée pour les individus de plus de 12 ans, homozygotes F508del, et

1500 patients ont pu voir le déclin de leur fonction respiratoire enrayé grâce au traitement. Mais 750 enfants âgés de 2 à 11 ans en étaient exclus et ainsi pris en otage pour des raisons strictement économiques... La France se voyait alors confrontée à des problèmes d'accès au médicament pour ces enfants, alors que d'autres pays européens avaient pu fixer le prix du médicament et le rendre accessible dès l'âge de 2 ans¹⁶¹.

VLM était bien décidée, avec la SFM et la Filière Maladies Rares Muco-CFTR, à relever les défis majeurs et complexes que sont l'industrialisation et le prix. A ce titre, elle suivait l'avis de la présidente de l'AFM-Téléthon : « En tant qu'association de malades, notre objectif n'est pas de réaliser des prouesses scientifiques mais bien de mettre à la disposition des malades des traitements efficaces et accessibles¹⁶². »

Le conseil d'administration de VLM a décidé, le 26 octobre 2019, de dénoncer publiquement cette situation anormale, ce qui a entraîné une négociation positive entre le laboratoire Vertex et le CEPS¹⁶³. Mais, il a fallu attendre la signature d'un contrat entre ces deux parties, et sa publication au JORF. Il a également fallu « agir dans l'ombre » pour éviter une communication prématurée qui aurait pu s'avérer contreproductive. On peut comprendre l'avis amer de Pierre Foucaud, qui juge « inacceptable la lenteur du processus

¹⁶¹ P. Foucaud « Lettre aux adhérents », courriel aux adhérents du 12 novembre 2019.

¹⁶² L. Thiennot-Herment « Demain : produire en quantité industrielle les biothérapies innovantes et vendre au juste prix et maîtrisé », *Vaincre les Myopathies*, n° 178, 3^e trimestre 2016, p. 27.

¹⁶³ CEPS : Comité Economique des Produits de Santé.

de décision », d'autant que d'autres médicaments très prometteurs sont dans les « starting-blocks » pour une mise à disposition rapide, comme le Symkevi® ou quelques trithérapies.

7.3 Les associations concernées

De nombreux travaux universitaires ont été menés quant au rôle des associations de patients dans la recherche médicale et dans la prise en charge thérapeutique des pathologies existantes. En France, où 72% des associations de patients sont impliquées dans la recherche (contre 37% en Europe)¹⁶⁴, il conviendrait de citer les ouvrages et revues publiés ces dernières années. Je me contenterai de citer en annexecertaines études remarquées, à propos de deux pathologies ciblées, les maladies neuromusculaires et le sida¹⁶⁵.

¹⁶⁴ Enquête européenne sur la participation des associations de malades à la recherche, menée par EURORDIS en 2009. Celle-ci précise également que les projets et équipes de recherche français soutenus concernent à 86% la recherche fondamentale.

¹⁶⁵ Voir en annexe 13 : « Associations de patients et recherche biomédicale ».

QUATRIEME CHAPITRE : L'association « Vaincre la Mucoviscidose »

1. Présentation générale

« Les victoires d'une association » : tel est l'un des sous-titres du cahier partenaire de la revue « Sciences et Avenir » paru en octobre 2016. Pierre Guérin, précédent président de VLM et père d'un jeune atteint par la maladie, s'y fait le porte-parole des adhérents et bénévoles : « Nous sommes portés par la rage de vivre de nos enfants. » Il s'est investi après le choc du diagnostic, comme de nombreux parents qui se sont engagés partout en France.

La considérable implication des plus de 5 000 bénévoles réguliers à longueur d'année contribue à la notoriété de VLM, classée en 2016 comme 22^e association connue, parmi les 52 organisations faisant appel à la générosité du public sur le territoire français¹. De fait, 92% des ressources reposent sur la générosité des particuliers et des partenaires (soit 12,3 millions d'euros en 2017, en termes de ressources totales). Grâce aux 29 délégations territoriales réparties dans le pays, l'implication de forces bénévoles, partout en France, est indissociable du fonctionnement de l'association.

Elle met un point d'honneur à mobiliser sa communauté² représentée par plus de 7 000 patients et leurs proches, 30 000 bénévoles impliqués le week-end des 310 Virades de l'Espoir réparties sur le territoire, les 7 400 adhérents et 44 salariés du siège, sans oublier les 85 000 donateurs (chiffres de 2017) et l'ensemble des partenaires, acteurs politiques et médiatiques.

¹ Baromètre de la notoriété des associations, ONG et fondations 2016 de France Générosités.

² Terme de plus en plus souvent employé dans la dialectique de l'association, pour signifier le regroupement de toutes les personnes concernées par la maladie : « la communauté mucoviscidose ».

VLM a édité en mars 2013 un flyer grand public rappelant les principes du bénévolat et déclinant une Charte du bénévole, comprenant les engagements de l'association et ceux du bénévole. Le cœur de mission de l'association est annoncé : « Fierté de notre combat, les bénévoles forment un réseau solide et uni qui se bat au quotidien contre la mucoviscidose. » Des fiches de mission sont proposées pour aider à définir la manière de s'impliquer au sein de ce réseau solidaire, et des formations sont également organisées par la mission Vie associative ou par les délégations territoriales.

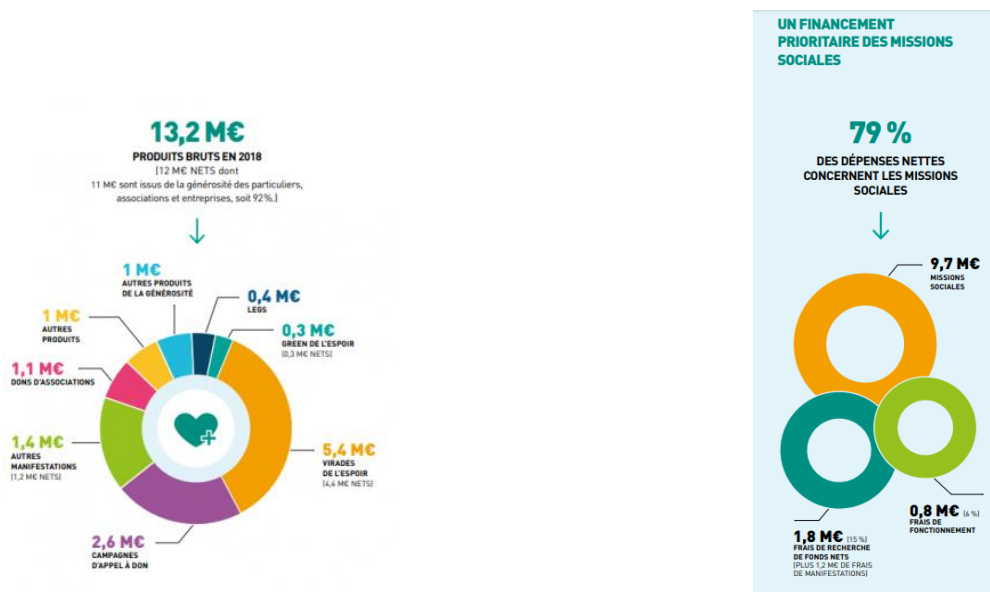
La première Virade de l'Espoir en 1985 avait rapporté l'équivalent de 15 000 euros, l'ensemble des Virades de 2018 en a rapporté 4,4 millions nets (soit 48% des ressources annuelles) ! Le total des sommes récoltées depuis 1985 atteint 106 millions d'euros... Les Virades ont donc permis à « Vaincre la Mucoviscidose » de devenir le premier financeur de la recherche sur la mucoviscidose en France, et de consacrer près de 20% de ses ressources aux soins. Il faut y rajouter les sommes récoltées lors de compétitions de golf (Green de l'Espoir, 300 000 € nets en 2018), et les nombreux défis individuels et collectifs relayés sur les pages personnelles de collecte en ligne. Ces sommes ont permis de financer plus de 1 700 projets de recherche depuis 1985, à hauteur de 80 millions d'euros. Depuis la même date, 35 millions d'euros ont été attribués au domaine médical, et, depuis 2001, 20 autres millions d'euros au financement des CRCM³. En 2016, un total de 102 206 dons a été reçu par VLM, issus de la générosité des particuliers, des associations et des entreprises. Cela représente une somme de 5,7 millions d'euros bruts, perçus lors de la 32^{ème} Virade de l'Espoir⁴. Les récentes Virades de l'Espoir, en septembre 2020, vont certainement pâtir des restrictions sanitaires imposées par la pandémie actuelle de Covid-19⁵.

³ Chiffres extraits de la brochure du cinquantenaire de l'association, en 2015.

⁴ A rapprocher des chiffres de 2018, qui traduisent une légère baisse : 5,4 millions d'euros bruts, 4,4 nets.

⁵ D'un point de vue territorial, la Virade de Lacroix-Laval (Rhône) devrait rapporter un peu moins de 50% des recettes habituelles, en raison d'une affluence de sportifs largement moindre et de l'absence de stands d'animation, ainsi que de restauration assise.

Schémas de la répartition des produits bruts en 2018 :



(Brochure associative « Vaincre » - 2019)

2. L'historique de l'association

Les cinq dernières décennies furent jalonnées d'étapes décisives pour la prise en charge de la mucoviscidose en France, qui n'auraient pu avoir lieu sans le soutien de l'association. Ce n'est pas un hasard si son action a été couronnée, quelques jours avant son cinquantième anniversaire, en 2015, par la Médaille de l'Académie Nationale de Médecine.

Dans les années 1960-1970, les pionniers de la lutte contre la mucoviscidose⁶ avaient très peu d'armes contre la maladie, dont ils ne connaissaient que les symptômes. Mais, d'après Jean Lafond,

Du fait de la présence de ces médecins dès le départ de l'aventure, c'est davantage qu'un partenariat qui lie l'association avec le monde médical,

⁶ Parmi les médecins : les professeurs Gilly, Navarro, Picard, Simon, Chazalotte, Jehanne ; et parmi les parents de patients : Rémi Bihan, Michel Favier, Michel Soublin, etc.

*mais un partage des mêmes soucis et une mise en commun des mêmes actions. L'approche de la maladie ainsi partagée entre les deux mondes, parents et soignants, a progressivement mais assez rapidement, débouché sur une prise en compte globale du patient*⁷.

« En janvier 1965, 'l'Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose' était créée par un petit groupe de parents d'enfants qui en étaient atteints. Aucun patient adulte n'y participait : l'espérance de vie des nouveau-nés touchés n'était que de 7 ans » déclare Virginie Colomb-Jung, directrice médicale de l'association jusqu'en 2016, dans le dossier Science et Médecine du quotidien « Le Monde »⁸.

Cinquante ans après la création de l'AFLM, le président de VLM, Patrick Tejedor, écrivait dans la plaquette anniversaire :

Ils avaient « tout juste », nos fondateurs ! Alors que le mot même de mucoviscidose était inconnu du grand public, que le diagnostic existait depuis quelques années à peine, ils avaient, à quelques-uns⁹, décidé de créer une association de lutte, une association de parents et de soignants, et ils avaient fixé dès le début les quatre missions statutaires qui sont toujours les nôtres aujourd'hui : guérir, soigner, améliorer la qualité de vie des patients, informer... Le combat n'est pas fini : la mucoviscidose n'est pas vaincue, la vie est encore courte, de nouvelles problématiques apparaissent... Mais si, en 1965, des visionnaires ne s'étaient pas lancés, où en serions-nous aujourd'hui¹⁰ ?

Un témoignage intéressant est celui, bien actuel, de Michel Favier, ancien président de l'association, rencontrant Pierre Parrad, membre du Conseil des Patients :

⁷ VLM, *Livre Blanc Prospectives. 60 propositions 2005-2010*, Service de Communication, 2005.

⁸ Citée par F. Rosier, dans « Mucoviscidose : les traitements sortent de l'enfance », *Le Monde*, 5 janvier 2015.

⁹ Parmi lesquels : Jeanne Heise, Jean-Louis Gillieron, Jean Delchie, Géraldine Buron, Jenny Lebeaupin, les Professeurs Feigelson, Hennequet, Polonowski et Nezeloff, ainsi que le Général Yves Le Vacon et Monsieur D'Arcangues.

¹⁰ VLM, *50 ans de combat – Pour guérir demain*, février-mars 2015, p. 3.

Ce sont des médecins, hommes admirables, qui ont ramené l'idée d'une association pour la mucoviscidose en France, suite à un congrès important en Angleterre. Ce sont eux, qui sont venus nous chercher, nous, les parents, du temps du Général Le Vacon, pour fonder cette association¹¹.

C'est donc ainsi que l'AFLM est née. L'histoire de l'association jusqu'à nos jours est riche en développements et en rebondissements, intéressants pour comprendre l'évolution du mouvement de cette vie associative, ainsi que son investissement en faveur des soins apportés aux patients. Le propos est cependant un peu éloigné de la problématique de ce travail de thèse, qui vise à comprendre et discuter l'engagement associatif vis-à-vis de la transplantation pulmonaire. Cette partie à dominante historique se trouve donc développée plus largement en annexe¹².

3. Les objectifs généraux de l'association « Vaincre la Mucoviscidose »

L'objectif de ce travail consiste à étudier la place réelle, souhaitée ou non, efficiente ou non, de VLM dans les travaux de recherche médicale et scientifique en général, et dans la promotion de la transplantation bi-pulmonaire. Il me paraît intéressant de pointer comment VLM a pu jouer un rôle avant-gardiste dans ce mouvement collectif associatif, conjointement à l'expérience de l'AFM pour les maladies neuromusculaires, devenue AFM-Téléthon avec le récent développement sur les pathologies d'origine génétique¹³. De fait,

l'histoire de l'AFM-Téléthon est née en 1958 de la volonté d'une poignée de parents bien décidés à sortir leurs enfants malades du désert médical, scientifique et social dans lequel ils se trouvaient et à prendre en main leur avenir [...] Aujourd'hui, plus de 60 ans après la création de l'AFM-Téléthon, les premiers

¹¹ P. Parrad, courrier en date du 8 décembre 2019.

¹² Voir en annexe n° 14 : « L'histoire associative de l'AFLM, puis de VLM ».

¹³ A noter que ce mouvement associatif impliqué dans le soutien effectif à la recherche est de plus en plus réel dans un grand nombre d'associations de patients. D'où la place croissante de celles-ci dans des structures de santé comme les 23 Filières de Santé Maladies Rares, les Plans Nationaux Maladies Rares, et le Plan National de Diagnostic et de Soins (PNDS).

traitements arrivent pour des maladies neuromusculaires comme la myopathie myotubulaire et l'amyotrophie spinale. Des avancées qui montrent à quel point l'action collective, le refus de la fatalité et l'audace ont le pouvoir de changer des vies¹⁴.

Par contre, on peut affirmer que l'association n'est pas partie initialement des notions d'entraide, de « self-help group » en rassemblant ses membres, mais bien de la volonté de combattre une maladie redoutable, assez ignorée des pouvoirs publics et du monde médical. Elle a choisi dès le départ ses quatre missions principales, toujours d'actualité : guérir, soigner, vivre mieux, informer. Les missions d'appui aux patients et aux familles sont apparues par la suite, mais finalement assez rapidement.

Il ne semble pas exagéré d'affirmer que l'association VLM promeut largement de nos jours la recherche médicale et les avancées scientifiques dans le domaine qui lui est dédié. Comme le dit le président du conseil scientifique de l'association en 2009, le Professeur Marc Delpech, qui affirme :

Le rôle des associations est fondamental. Dans un contexte économique difficile, le financement de la santé doit être chaque jour défendu. L'action des associations dans le cadre des maladies héréditaires est exemplaire. C'est grâce à elles qu'a été mis en place le Plan Maladies Rares, dont l'apport a été majeur.... La politique est maintenant de financer des projets de recherche ciblés par appels d'offres et contrats. L'Agence Nationale de la Recherche (ANR) a été créée pour cela. Là encore, les associations ont un rôle d'aiguillon pour que l'ANR lance des appels d'offres sur les thématiques qu'elles défendent¹⁵.

Si elle reste une association de soutien, d'entraide, d'écoute et de ré-affiliation sociale, VLM a désormais élaboré un discours offensif et une action extrêmement efficace dans les programmes de recherche sur cette maladie respiratoire et pancréatique.

¹⁴ AFM-TELETHON, *60 ans de combat qui ont tout changé*, Evry, 7 décembre 2018, page de présentation.

¹⁵ M. Delpech « Dynamiser la recherche en mucoviscidose », *Vaincre*, n° 123, novembre 2009, p. 30.

3.1 Objectif « Guérir » (3,5 M€ en 2018, soit 36% des dépenses)

La première mission exposée par VLM illustre bien ce choix particulièrement technique, et très axé d'un point de vue médical, qui tranche avec le rôle précédemment exposé des associations de patients : réunir les malades, les faire réagir, exprimer leur identité, leurs revendications, etc.

Cette première mission, qui donne l'impression de revenir à la recherche biologique pure et dure, au détriment de la qualité de vie du patient, consiste à « guérir, en soutenant et en finançant la recherche : c'est la première finalité de l'association, qui développe une stratégie diversifiée et ambitieuse (environ 60 projets¹⁶ financés par an), en lien permanent avec la recherche internationale. » Cependant, l'implication de l'association dans la recherche depuis les débuts s'explique aussi par :

- Les nombreuses inconnues de cette maladie, que seule la recherche pourrait révéler ;
- La nécessité de combattre au plus vite une maladie qui emportait rapidement les enfants ;
- L'apathie des pouvoirs publics et du monde de la santé vis-à-vis des maladies rares, malgré l'aspect létal de la maladie¹⁷.
- La considération générale quant à la maladie, qui laissait entendre qu'aucun espoir n'existait et que tout combat était inutile : « Il ne va pas vivre très longtemps, ce ne sera pas la peine de le mettre à l'école... Pourquoi lui infliger des souffrances inutiles ? » Face à de telles positions, comment, en tant que parent, rester sans réaction ?

VLM, qui a pour ambition d'être un acteur de convergence des multiples partenaires impliqués, agit sur l'ensemble du continuum depuis la recherche biomédicale et jusqu'aux soins, à savoir : recherche fondamentale, recherche clinique et recherche translationnelle.

¹⁶ En 2018, financement de 56 projets de recherche (au titre de l'appel à projets) pour un montant total investi de 2,5 millions d'euros, auquel il convient d'ajouter environ 400 000 euros au titre de la plateforme nationale de recherche clinique en mucoviscidose (PNRC) et du projet COLT, soit un total de 2,9 millions d'euros.

¹⁷ La définition de la létalité dans le Petit Larousse consulté le 12 avril 2020 précise : « se dit d'un gène, d'un génotype ou d'un remaniement chromosomique qui n'est pas compatible avec la vie de l'individu ».

Elle mobilise, oriente, coordonne et facilite les collaborations en vue du bon déroulement des projets les plus pertinents et innovants :

- L'association apporte un soutien majeur et indispensable à la recherche fondamentale (gène et protéine CFTR, canaux membranaires, étude de l'épithélium respiratoire, etc.) Sans ce soutien, l'investissement des équipes de recherche sur la mucoviscidose serait très limité, d'autant plus que la France est le principal financeur de cette recherche en Europe.
- Pour la recherche clinique, les connaissances acquises au travers des projets de recherche fondamentale ont pour objectif d'être rapidement converties de manière optimale en solutions thérapeutiques innovantes, pouvant être testées en recherche clinique. Très structurée, celle-ci concerne principalement les essais thérapeutiques, mais aussi les travaux qui visent à démontrer l'efficacité d'un nouveau dispositif médical (comme peut l'être la transplantation pulmonaire), ou à améliorer les protocoles de soins (comme dans la greffe).
- Le passage de la connaissance de la recherche fondamentale vers la recherche clinique, et le transfert de l'innovation issue des connaissances acquises par la recherche médicale en solutions thérapeutiques testées par la recherche clinique débouchent sur la recherche translationnelle, qui implique la recherche d'une preuve de concept, des études de toxicologie précliniques, et la mise en place de collaborations entre chercheurs.

Pour cela, trois principaux leviers d'action sont sollicités :

- Le financement des projets de recherche : cela dépend en grande partie des moyens que les chercheurs vont solliciter au travers d'appels d'offres ou d'appels à projets nationaux et internationaux. En France, leur origine provient principalement de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), dont l'objectif est de financer les projets de recherche institutionnels. Le soutien fort des jeunes chercheurs par l'association est pragmatique : faire avancer leurs projets de recherche quotidiennement, et les sensibiliser fortement à la lutte contre la mucoviscidose.

A titre d'exemple, une collaboration avec l'ECFS-CTN¹⁸ a été mise en place à l'automne 2013, et VLM a développé par la suite un outil innovant, nommé CF Experts¹⁹, qui se veut être une plateforme interactive permettant de fédérer la communauté scientifique autour de la recherche contre la mucoviscidose. Il s'agit d'une interface web qui propose un panorama des équipes françaises, et qui permet d'identifier les experts scientifiques selon leurs thématiques de recherche et les techniques maîtrisées. L'objectif est donc bien de favoriser la collaboration et d'accélérer la recherche contre la mucoviscidose.

- L'organisation de colloques et séminaires : ils sont indispensables pour mobiliser les forces vives de la recherche, et pour informer et éclairer afin de mieux agir dans l'intérêt des patients ; ainsi, de nombreuses publications ont émané des travaux financés par l'association²⁰. Celle-ci joue un rôle majeur dans la médiation, la promotion et la veille scientifique : elle informe les patients, les familles, les institutions, les partenaires, les médias, les donateurs et le grand public sur les enjeux et les résultats de la recherche. De plus, elle porte la voix du patient auprès des partenaires de la recherche, en contribuant aux travaux de certains groupes de travail, comme ceux du GRAM²¹, de l'Inserm ou de l'ECFS-CTN.
- L'organisation et l'animation des réseaux de recherche focalisés sur la mucoviscidose : l'association réunit et fait travailler ensemble des scientifiques français et européens aux expertises complémentaires, avec pour objectif principal de créer les conditions favorables pour une recherche organisée ; elle anime aussi, et coordonne des groupes de travail ponctuels ou pérennes, pour des projets ou thématiques spécifiques, dont celui de

¹⁸ ECFS-CTN : *European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trial Network* (Société Européenne de la Mucoviscidose – Réseau de Recherche Clinique). Voir le site Internet www.ecfs.eu/ctn.

¹⁹ CF Experts : *Cystic Fibrosis Experts*.

²⁰ F. Dufour « Stratégie de l'association en matière de recherche et ses résultats », *Vaincre*, n° 134, août 2012 (On y trouve de nombreux témoignages de chercheurs soutenus par VLM).

²¹ GRAM : Groupe de Réflexion avec les Associations de Malades. [En ligne] <www.inserm.fr/associations-de-malades/gram> (consulté le 17 octobre 2018).

la transplantation pulmonaire. L'association effectue également depuis 2013 un travail de recensement des expertises françaises pertinentes pour les recherches sur la maladie.

Par contre, contrairement à l'AFM-Téléthon, VLM n'a pas créé de structure propre à la recherche comme le Généthon, ou aux soins comme l'Institut de Myologie. Elle a choisi de s'appuyer sur des conseils spécialisés et des structures comme l'Inserm et le CNRS. Quant à la transplantation, ce sont bien-sûr les structures hospitalières adaptées (comme les CRCM et les centres dédiés) qui font avancer la recherche. Ce positionnement a pour avantage, selon Jean Lafond, de ne pas isoler encore davantage une maladie rare, de profiter des organisations hospitalières pluridisciplinaires existantes, et d'amener, souvent sous la contrainte, les autorités de santé à s'intéresser à cette pathologie.

Le rapport annuel de 2015 souligne que l'association se situe dans une trajectoire dynamique, en étant « un acteur informé, proactif et anticipateur dans le combat contre la mucoviscidose²² ». Celle-ci est au carrefour de plusieurs thématiques de recherche, telles que la génétique, l'infection, l'inflammation, la biologie cellulaire, et bien-sûr la greffe pulmonaire.

3.2 Objectif « Soigner » (3,1 M€ en 2018, soit 32% des dépenses)

La deuxième mission illustre bien l'insertion de l'association dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique : « Soigner, en améliorant la qualité des soins : une formation, un suivi épidémiologique, le financement de dizaines de postes²³ par an dans les CRCM ; de fait, l'association intervient dans un souci d'optimisation des soins, de prévention des aggravations, et de prise en charge globale par des équipes

²² Acteur informé = notion d'efficacité à un moment où l'information est pléthorique, difficile à obtenir car brouillée par la quantité.

Acteur proactif = être promoteur et animateur de la recherche.

Acteur anticipateur = le destin de la mucoviscidose et son avenir sont l'une des missions de l'association ; elle est légitime pour proposer une politique, une prise en charge, avertir sur les défis et enjeux à venir. Définitions tirées de VLM, *Rapport annuel, données 2015*, p. 5.

²³ Le nombre de projets n'est pas fixé par avance, et il varie donc en fonction du nombre de demandes de subventions. Il convient également de préciser que les financements concernent non des actions menées, mais des postes de soignants dans les CRCM et les centres de greffe.

pluridisciplinaires au fait des dernières avancées médicales et techniques²⁴. » L'amélioration de la qualité des soins est du ressort du département médical de l'association. Ses actions s'appuient sur la valorisation de la parole des patients et des parents, le soutien aux professionnels, tant dans les CRCM que dans les centres de transplantation. Depuis les débuts de l'association, ses membres se mobilisent pour favoriser l'évolution de la prise en charge médicale des patients atteints de mucoviscidose. Depuis 1988, l'association finance les équipes hospitalières afin que chaque patient puisse bénéficier des dernières avancées thérapeutiques. Et depuis 1992, l'organisation des soins, au sein de réseaux dédiés ou de centres de soins, place en priorité l'accompagnement médicosocial, le déploiement de l'éducation thérapeutique du patient, l'accompagnement psychologique, la promotion de l'activité physique et sportive, et le soutien à la transplantation pulmonaire²⁵. On peut vraiment affirmer que VLM a promu un modèle de soins pluridisciplinaires intégrés, et l'innovation a consisté à surmonter le travail en silo des différentes spécialités médicales, tout en plaçant le patient au centre du soin.

En 2017, l'association a accordé un soutien financier à une centaine de postes professionnels en CRCM, centres de transplantation pulmonaire et réseaux de soins (infirmières, kinés, ostéopathes, diététiciennes, enseignants en APA, attachés de recherche clinique, art-thérapeute...) et à 13 projets, pour un montant global de 1,6 millions d'euros. Les projets étaient essentiellement destinés à améliorer la prise en charge globale des patients en complément des soins dits « courants », et permettaient également d'attribuer des bourses d'études ou de formation, et des prix de thèse. A titre d'exemple en 2017, le Centre de Transplantation de Strasbourg a reçu 42 000 € pour financer 4 postes (deux infirmières, une secrétaire et un enseignant en APA) ; le CRCM-Adultes de Lyon et le Centre de Transplantation Pulmonaire ont reçu 164 530 € pour le financement de 8 postes (deux médecins, deux enseignants en APA, une psychologue, une sophrologue, une

²⁴ VLM, *50 ans de combat pour guérir demain*, plaquette du cinquantenaire, février 2015.

²⁵ Le soutien de VLM à la transplantation pulmonaire a massivement bénéficié à des patients greffés pour d'autres indications que la mucoviscidose, et on peut aujourd'hui affirmer que VLM a été un des leviers les plus puissants pour développer cette intervention (même si cette indication a fortement diminué depuis 2020 dans la mucoviscidose).

infirmière et une secrétaire). Le CRCM de Nantes et le Centre de Ressources en Maladies Rares de Roscoff ont pu financer également 8 postes, mais aussi 3 projets, comme :

- L'évaluation des apports en sel dans les cohortes d'adultes muco non-transplantés ;
- L'accompagnement socio-esthétique au sein de l'unité thoracique de Nantes ;
- La formation et l'accompagnement des CRCM au dispositif d'évaluation des compétences du patient adulte muco.

Le budget affecté en 2018 à toutes ces actions s'est élevé à plus de 3 millions d'euros pour 56 projets et 96 postes répartis dans toute la France, concernant 45 CRCM, 7 centres de transplantation²⁶, 4 réseaux de soins et l'un des deux centres de référence.

On peut rajouter à cette participation remarquée à la recherche biomédicale, la représentation des usagers dans différents groupes de travail du ministère de la Santé : suivi des 2^e et 3^e Plans Nationaux Maladies Rares, suivi du Plan Qualité de vie et Maladies chroniques, relations avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments, présence active à la Haute Autorité de Santé (HAS) et auprès de l'Agence de la Biomédecine, participation à la Filière Muco-CFTR (filières maladies rares), mise en place du PNDS spécifique à la mucoviscidose...

3.3 Objectif « Qualité de vie » (1,5 M€ en 2018, soit 15% des dépenses)

La troisième mission de VLM concerne la qualité de vie des patients au quotidien et l'accompagnement personnalisé des familles, ainsi que certaines actions collectives pour défendre les droits²⁷. Elle est inséparable de la qualité des soins, car les conséquences de la maladie sur le quotidien ont demandé des réponses pour rendre la vie avec la mucoviscidose aussi normale que possible. Il a aussi fallu anticiper les problèmes que l'espérance de vie grandissante allait apporter aux adultes et y répondre.

²⁶ En 2016, neuf centres de transplantation prennent en charge l'intervention dans le cadre de la mucoviscidose (sur les 12 existants) : HEGP Paris Pompidou, Hôpital Foch de Suresnes, les CHU de Lyon, Marseille, Strasbourg, Bordeaux, Nantes, Toulouse, et Grenoble, ce dernier devant cesser provisoirement son activité en 2017.

²⁷ Ainsi de la prise en charge à 100% de la mucoviscidose en 1967 par la Sécurité Sociale.

Au début des années 1980, des patients ont contribué au titre de leur expérience à la création d'une « commission sociale ». En 1989, une première assistante sociale a été recrutée par l'association, et c'est aussi l'année de création du département « qualité de vie ». Avec la création des CRCM dans les années 2000, et la généralisation du dépistage, la mission « qualité de vie » s'est développée en vue d'une prise en charge de plus en plus élargie des actes de la vie courante. C'est ainsi qu'a pu paraître la brochure « Le guide social », devenue un document de référence dans ce domaine. L'association a également participé à la rédaction de la loi pour la participation et la citoyenneté des personnes handicapées en 2005²⁸, à celle de la loi relative à l'égalité et à la citoyenneté en 2017²⁹, au « Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011³⁰ », ainsi qu'aux travaux inter-associatifs pour la reconnaissance sociale des aides familiaux en relation avec le CISS³¹.

On peut évoquer dans le cadre du département « qualité de vie » une part du plan Souffle 2015, avec l'une de ses actions : « adapter nos actions sociales aux patients adultes et étayer nos revendications ». Cette action a pu permettre la rédaction d'un autre guide associatif, celui des « moments clés de la vie d'une personne atteinte de mucoviscidose ». De fait, l'association réaffirme son attachement à un soutien des patients et de leur famille, au plus près de leurs préoccupations et de l'évolution de leur situation. Certains dossiers préparés depuis 2013 concernent des sujets potentiellement porteurs d'avancées attendues : adolescence, greffe, assurance emprunteur... De même, des journées organisées par la mission « Qualité de vie » ont eu pour thème la fratrie (2006), les grands-parents (2009), le regard de l'autre, le deuil, l'emploi (2014), et ont connu un grand succès.

L'équipe dédiée au siège apporte informations et conseils individualisés sur les droits et fait un accompagnement dans les démarches administratives : ouverture de droits sociaux, recours auprès des organismes, contact avec les services concernés. Elle agit aussi

²⁸ Loi n° 2005-102 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, dite « Loi Handicap », du 11 février 2005, (JORF n° 36 du 12 février 2005, page 2353).

²⁹ Loi n° 2017-86 relative à l'égalité et à la citoyenneté, dite « Loi LEC », du 27 janvier 2017.

³⁰ Ministère de la Santé et des Sports, *Rapport annuel du Comité de suivi 2008*, mai 2009.

³¹ CISS : Comité Inter-associatif pour les Soins et la Santé, devenu France-Assoc Santé en 2017.

dans l'aménagement de la scolarité, la construction d'un projet de formation et bien entendu le parcours de recherche d'emploi, le maintien dans l'emploi jusqu'à la retraite³². En 2018, les assistantes sociales ont accompagné près de 1 400 patients et familles (contre 600 en 2004), et l'association a aidé financièrement des patients pour un montant de 757 349 € afin qu'ils puissent faire face aux surcoûts liés à la maladie³³. En 2019 le montant de ces aides s'est élevé à 619 708 €³⁴. La répartition des aides a été la suivante : 25% pour le capital-santé ; 31% pour les projets de vie ; 23% pour les parcours de soins ; 16% pour les autres frais de santé ; 5% pour les proches endeuillés. La gouvernance de l'association a réaffirmé à plusieurs reprises le souhait que ce soutien financier soit destiné prioritairement aux patients et aux familles les plus vulnérables. Une réflexion est menée par l'association pour mieux adapter l'action sociale aux besoins actuels des patients³⁵.

Selon Jean Lafond, « devenu adulte, trouver un logement et un emploi, les garder, vivre tout simplement, devient un parcours d'obstacles. L'association a su anticiper et répondre à ces difficultés pour adoucir la vie des patients et de leurs familles, pour qu'ils n'aient, pour principale préoccupation, que la force de se battre contre la maladie³⁶ ! »

3.4 Objectif « Informer » (1,6 M€ en 2018, soit 17% des dépenses)

Enfin, et ce n'est pas la moindre mission, il s'agit d'« informer et sensibiliser le grand public », avec la publication de documentations, l'organisation de rencontres et la tenue de grandes manifestations festives, sportives et culturelles, telles les « Virades de l'Espoir », chaque dernier week-end de septembre. L'évènement permet de récolter des fonds auprès du grand public, assurant ainsi 52% du budget de l'association. Ces ressources lui font

³² En 2019, 105 et 185 patients ont été accompagnés respectivement par la chargée de scolarité et vie étudiante et le chargé d'emploi.

³³ VLM, flyer « Focus 2013 », 8 micro-pages grand public.

³⁴ Contre 757 349 € soit une baisse de 18 %. Cette baisse est en grande partie liée à la fin des aides aux vacances, L'association considérant que pour ce type de besoin, il était nécessaire d'activer les dispositifs de droit commun.

³⁵ Courriel d'Elisabeth Garaycochea, directrice du département qualité de vie, en date du 6 août 2020.

³⁶ J. Lafond, *50 ans de combat. Pour guérir demain*, pages « Qualité de vie », 2015, p. 9.

investir plus de trois millions d'euros dans la recherche, dont une partie non négligeable dans le domaine de la transplantation pulmonaire.

En 2016, un film institutionnel de VLM, « CFTR, comme C'est Franchement Trop Relou », a été publié sur la chaîne YouTube de l'association. Il a été visionné plus de 20 000 fois. Le Focus d'information grand public de 2017 présentait une nouvelle campagne de communication, incarnée par de jeunes patients, dont Ninon, 4 ans, le nez collé contre une vitre, avec pour seule mention : « Elle vit comme elle respire. Mal »³⁷. Laurence Ferrari, marraine de VLM depuis plusieurs années, a prêté sa voix sur les spots radio et TV, et le hashtag « #dondusouffle » a été lancé pour mobiliser un maximum de personnes sur les réseaux sociaux.

Sur la seule année 2018, l'association est apparue mensuellement dans des médias nationaux, tels que :

- France Info en février, à propos de l'arrêt des essais thérapeutiques sur un médicament prometteur (Orkambi®) ;
- France 3 Auvergne-Rhône-Alpes en avril à l'occasion des Journées Francophones de la Mucoviscidose à Lyon ;
- France 2 en juin avec un reportage sur les patients en attente de greffe à l'hôpital Foch ;
- TF1 en août avec un reportage sur Jonathan Drutel, patient muco adulte qui venait de participer à l'une des courses les plus difficiles au monde, l'Iron Man de Nice ;
- Le Télégramme de Brest en novembre, à propos du Tour du Monde nautique « Vendée Globe », auquel participait le navigateur breton Maxime Sorel, aux couleurs de « Vaincre la Mucoviscidose », etc.

³⁷ En 2018, ce fut une autre petite fille, Louise, et en 2019, un jeune garçon âgé de 8 ans, Sasha.

Pour la presse spécialisée, il convient d'y rajouter en janvier le dossier de dix pages dans la « Revue du Praticien – Médecine Générale³⁸ ».

On peut enfin souligner les nombreuses parutions dans la presse quotidienne régionale, grâce à l'action des délégations territoriales. A signaler également que VLM informe avec la plus grande exactitude ses donateurs sur l'utilisation précise qui est faite de leurs dons, en étant agréée depuis 1996 par le « Comité de la Charte – Don en confiance », et en chargeant un Conseil d'audit interne de contrôler l'application des procédures internes. Les comptes annuels sont certifiés par un cabinet de commissariat aux comptes parisien.

4. Les instances scientifiques internes à l'association

La lutte contre la maladie a été nettement renforcée par la collaboration exceptionnelle de l'association et du monde médical et scientifique. Afin de la mener à bien, il convient de préciser et de développer le rôle des instances scientifiques internes à l'association, dont celui des 10 conseils d'experts actifs à ce jour ; c'est sur ces derniers que repose toute l'action de soutien, de promotion et de financement des programmes thérapeutiques les plus innovants³⁹ :

4.1 Le Conseil national de la mucoviscidose

C'est l'instance en charge de la stratégie et des grandes orientations communes en matière médicale ; il est composé des membres du bureau du conseil d'administration de VLM, rejoints par ceux de la SFM, société savante dédiée à cette maladie. La création de ce conseil unique consacre la volonté commune de mutualiser les efforts pour arriver plus vite à des résultats profitables aux patients. En 2013, la réunion du conseil médical de VLM et du comité scientifique de la SFM en un conseil unique, a permis une approche plus profonde des problèmes de qualité et d'organisation des soins.

³⁸ H. Corvol « La mucoviscidose », *La Revue du Praticien – Médecine Générale*, n° 993, janvier 2018.

³⁹ Voir l'organigramme associatif dans ce quatrième chapitre, paragraphe 4.8.

4.2 Le Comité Stratégique de la Recherche (CSR)

Il est chargé de proposer au conseil d'administration une stratégie pour la politique scientifique, ainsi que des actions pour la mettre en œuvre ; il a un rôle prospectif de définition des axes de recherche qui seront soutenus dans le cadre de l'appel à projets ; il intervient donc en amont de ces derniers. Il assure aussi un travail permanent de veille scientifique et de réflexion collective mené en étroite collaboration avec le directeur scientifique de l'association. L'une des préoccupations constantes du CSR, selon son président le Professeur Philippe Roussel (de 2003 à 2009), a été de veiller au développement et à l'organisation de la recherche clinique, entre autres le programme de recherche en transplantation pulmonaire. Il est actuellement présidé par le Professeur Marc Delpech, PU-PH et directeur du laboratoire de génétique à l'hôpital Cochin de Paris ; il est entouré de dix membres (parmi lesquels un parent et une patiente, elle-même maître de conférences en biochimie), et de deux invités permanents.

4.3 Le Conseil scientifique

Il s'agit d'une instance d'expertise scientifique de 28 membres, elle aussi au service du conseil d'administration, et il est destiné à dynamiser la recherche et à accélérer le transfert des découvertes scientifiques vers la mise en œuvre des thérapies visant à réduire les symptômes et à soigner la maladie ; la session plénière du conseil scientifique lance un appel d'offres « Recherche » annuel, avant d'en examiner les projets soumis. Plus de 200 expertises scientifiques sont collectées chaque année. Le premier conseil scientifique a été mis en place en 1980 par les Professeurs Jean Navarro et Philippe Roussel. Son président actuel est le Professeur Pascal Barbry, de l'Institut de Pharmacologie moléculaire et cellulaire de Nice-Sophia-Antipolis. On peut noter que le conseil scientifique a inclus en son sein une chercheuse en SHS, Martine Bungener, du CNRS-Inserm de Villejuif.

4.4 Le Conseil Médical de la Mucoviscidose (CMM)

La collaboration association/monde médical, concrétisée dès la naissance de l'association, par la réunion d'un comité d'experts médicaux, a abouti en 2012 à la création du Conseil médical de la mucoviscidose (CMM) commun entre VLM et la SFM. Il est constitué de médecins, de paramédicaux, et de représentants des parents et des patients,

chargé de répondre aux questions des patients/familles et de professionnels/soignants sur la maladie. L'action du CMM s'est concrétisée en 2014 par l'organisation des premières Journées Francophones de la Mucoviscidose, précédant l'assemblée générale de Montpellier, et elle s'est poursuivie l'année suivante par la coordination de la mise à jour du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la mucoviscidose. Les secondes Journées Francophones de la Mucoviscidose se sont déroulées en mars 2016 à Lille, les troisièmes en avril 2018 à Lyon, et les dernières devaient se dérouler en avril 2020 à Strasbourg⁴⁰. Le Conseil médical est enfin force de proposition vis-à-vis du conseil d'administration : de ce fait, il ne décide rien, il propose.

4.5 Le Comité Associatif de Suivi de la prise en charge de la Mucoviscidose

Ce Comité, communément nommé par son acronyme « CASM », forme l'instance de réflexion au service du conseil d'administration en matière d'amélioration de la prise en charge de la maladie. Il est notamment chargé de proposer les subventions attribuées à des actions contribuant à améliorer les soins, essentiellement les postes de soignants. 17 membres composent le CASM, dont trois médecins. On y trouve une patiente, par ailleurs présidente dudit comité.

4.6 Le Comité d'éthique

4.6.1 La réflexion éthique au sein de VLM

On peut souligner que VLM sait mener depuis quelques années une réflexion éthique sur différents sujets liés à la maladie concernée. Déjà en 2006, un petit groupe s'était réuni pour écrire et publier une brochure sur le désir d'enfant⁴¹. Mais VLM va se trouver de plus en plus souvent « confrontée aux questions induites par l'évolution concomitante de la science et de la société : droits des patients, accès aux soins, conception de la famille, usage de la génétique, prélèvements d'organes, recherche biomédicale, conservation des gamètes

⁴⁰ En raison de la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19, les JFM de Strasbourg ont été annulées et reportées les 10 et 11 octobre 2020, sur le mode visio-conférence à distance.

⁴¹ VLM, *Le guide de l'assistance médicale à la procréation. Dis, comment on fait les bébés quand on a la mucoviscidose ?*, Paris, brochure associative, 2006.

et des embryons, informatisation du dossier médical, perte d'autonomie, fin de vie⁴²... » Désormais, VLM se doit de mener sa réflexion en évaluant les choix à faire, et en anticipant les conséquences induites.

Dans le cadre de la révision des lois de bioéthique organisée en 2010-2011, un groupe de réflexion s'est constitué, réunissant des membres de l'association, des parents, des soignants, et une patiente. Une première contribution a été portée lors des États Généraux de la bioéthique à la Maison de la Chimie en 2009, avec l'accord du conseil d'administration de l'association. Le travail du groupe s'est spécialement penché sur les questions relatives au dépistage anténatal et au diagnostic préimplantatoire, pratiques auxquelles les couples de parents, comme les jeunes adultes malades, sont confrontés dans leur désir d'enfant. Cette participation associative a été accompagnée de l'édition de la plaquette dédiée à l'AMP⁴³, et qui avait réuni des membres de la mission Patients Adultes et du conseil médical de VLM, autour du Pr. Pierre Jouannet (CECOS de l'hôpital Cochin à Paris), et du Pr. Wallaert, du CRCM de Lille. Pour la question du dépistage anténatal, VLM représente les usagers de la santé, dans le cadre d'un groupe de travail de la Haute Autorité de Santé (HAS) intitulé « Évaluation du dépistage néonatal de la mucoviscidose »⁴⁴.

Les travaux de ce groupe ont donc eu pour vocation d'éclairer la réflexion des couples en quête d'information actualisée sur les conditions d'assistance médicale à la procréation (AMP), mais aussi sur les perspectives actualisées de la recherche, dont la question des « patients cibles » des nouveaux traitements (consentement libre et éclairé, efficacité, toxicité...) D'autres questions ont également été soulevées ; ainsi, VLM a souhaité que la partage d'information sur les mutations génétiques rares soit amélioré, et

⁴² « Le Comité d'éthique de Vaincre la Mucoviscidose a vu le jour », *Vaincre*, n° 149, juin 2016, p.10.

⁴³ VLM, *Eclairage éthique sur le désir d'enfant*, Paris, brochure associative, décembre 2012.

⁴⁴ VLM, *Rapport annuel*, données 2008.

que la recherche sur les cellules souches adultes⁴⁵ et celles du sang de cordon ombilical soient particulièrement encouragées⁴⁶.

Les questions éthiques posées par VLM quant à la transplantation pulmonaire font l'objet d'une présentation spécifique dans le dernier chapitre de ce travail⁴⁷.

4.6.2 Le comité d'éthique associatif

Le comité d'éthique associatif est présenté comme indépendant et actif dans les publications de VLM. En mars 2013, je m'étais étonné publiquement, lors de l'Assemblée Générale de VLM à Saint-Malo, de l'absence d'une telle instance de réflexion au sein de l'association ; ce fut le président Jean Lafond en personne, qui m'a répondu que, pour l'heure, VLM se référait aux grandes orientations mises en œuvre par le CCNE et par les États Généraux de la Bioéthique. Ce qui n'empêchait nullement la constitution ponctuelle de groupes de réflexion internes à l'association – on l'a vu au paragraphe précédent – quand des occasions se présentaient sur des sujets précis mobilisant la réflexion éthique. De fait, la création d'un comité d'éthique au sein d'une structure associative ou médico-sociale n'est pas une obligation réglementaire. Toutefois, le législateur a imposé en 2002 l'organisation d'une réflexion éthique au sein de chaque établissement de santé. En 2010, les recommandations de l'ANSM relatives aux questionnements éthiques dans les établissements et services sociaux et médico-sociaux encouragent fortement le déploiement d'une réflexion éthique par la création d'une instance dans les structures concernées, et nombre d'associations de patients ont emboîté le pas. Ce fut le cas pour VLM, qui a fini par mettre en place son comité d'éthique le 6 avril 2016, présidé par le Pr. Pierre Jouannet.

Le comité d'éthique est composé de deux représentants de VLM (un patient et un proche), d'un soignant et d'un chercheur, et de sept personnalités extérieures nommées par le président de VLM : une juriste, un journaliste, deux philosophes, un sociologue, et deux

⁴⁵ Dont les cellules pluripotentes induites iPS (*Induced Pluripotent Stem cells*), dont la découverte par le chercheur japonais Shinya Yamanaka sur les modèles murins a été officiellement en 2006, et celle sur les modèles humains en 2007.

⁴⁶ S. Ravilly, *Rapport Annuel de Vaincre la Mucoviscidose*, données 2008, p.30.

⁴⁷ Voir dans le cinquième chapitre, les paragraphes 2.3.2 et 3.7.

médecins dont son actuel président Pierre Jouannet. Ce dernier est un ancien responsable du laboratoire de biologie de la reproduction et du CECOS de l'Hôpital Cochin à Paris, ainsi que membre du comité d'éthique de l'Inserm et de l'Académie de Médecine. Les trois directrices des départements Recherche, Médical et Qualité de vie sont invitées permanentes de ce comité qui se réunit au minimum deux fois par an au siège de VLM. Les avis que le comité peut être amené à formuler ne sont que consultatifs et sont des éléments d'aide à la décision pour l'association, particulièrement le conseil d'administration. Vérification faite, il y a eu deux réunions par an depuis la création du comité jusqu'en avril 2018⁴⁸. Chaque réunion a fait l'objet d'un compte-rendu remis aux responsables de VLM.

Les premiers travaux ont concerné la situation de deux couples de patients muco qui avaient demandé un soutien à VLM pour financer un double don de gamètes en Espagne, celui-ci étant interdit en France depuis la loi de bioéthique de 1994. Après avoir rendu quelques avis au président de VLM, le comité a décidé d'élargir sa réflexion et de faire l'état des lieux de la situation des personnes concernées par l'accueil d'embryon ou le double don de gamètes, l'idée étant de peser dans le débat éthique en cours⁴⁹.

S'il n'y a pas eu de nouvelles réunions du comité d'éthique depuis avril 2018, c'est vraisemblablement en raison du départ du directeur général de VLM et de la directrice du département Qualité de Vie, qui étaient les interlocuteurs privilégiés de Pierre Jouannet. Cette situation semble avoir contrarié la réflexion du comité sur le DPI, initié depuis début 2018. Une réunion au siège a réuni quatre personnes du siège autour de Pierre Jouannet en janvier 2019. Malgré ses propositions pour la reprise de l'activité, il n'y a pas eu de suite à cette réunion, ce qui peut paraître dommageable pour le fonctionnement associatif.

Hormis la mise en place de l'enquête MucoRepro, ci-dessous brièvement présentée, l'organisation des ateliers de bioéthique aux JFM de Lyon en 2018, suivie de la réalisation des actes transcrits sur le site web de VLM, et une audition par les membres du CCNE en

⁴⁸ Dates des réunions du comité d'éthique : mai et octobre 2016, juin et novembre 2017, février et avril 2018.

⁴⁹ Département Qualité de Vie, « Un comité d'éthique actif », *Vaincre*, n° 152, mars 2017, p. 33.

avril 2018 à l'occasion de la révision des lois de bioéthique⁵⁰, je n'ai pas remarqué d'autres initiatives menées par le comité d'éthique associatif.

Certaines initiatives semblent à première vue échapper à l'action du comité d'éthique, alors qu'elles pourraient concerner cette instance de réflexion. C'est le cas de l'étude « MucoRepro » qui vise à mieux connaître la manière dont les patients ont vécu ou vivent actuellement leur projet parental. La dénomination complète de ce projet est intitulée ainsi : « Projet parental des personnes atteintes de mucoviscidose et assistance médicale à la procréation ». De fait, l'allongement de la vie chez les patients muco leur permet d'envisager de fonder une famille. Mais les mutations du gène CFTR impliqué dans la mucoviscidose peuvent entraîner une infertilité, tant chez l'homme que chez la femme⁵¹. Il y a aussi la question de la transmission de la mutation aux enfants du couple, d'où le recours possible à des techniques d'AMP. Mais la France ne les autorise pas toutes, d'où certaines pratiques réalisées à l'étranger (Espagne et Belgique notamment). Il y est noté que près de 70% des répondants à l'enquête ont rencontré des difficultés dans leurs parcours d'AMP, avec des délais d'attente trop longs, la pénibilité des traitements, voire la réticence des praticiens de l'AMP. La première difficulté concerne entre autres des délais peu acceptables pour un don d'ovocyte légal en France, contraignant le couple à se rendre à l'étranger ! : « L'éthique, c'est aussi assurer une égalité des soins pour tout le monde... Espérons que MucoRepro contribuera à mieux faire entendre la voix des patients auprès des pouvoirs publics⁵². » Les premiers résultats ont cependant été présentés à la rencontre annuelle des jeunes adultes en octobre 2018 et aux journées scientifiques de la SFM en mars 2019.

L'organisation des États Généraux de la Bioéthique en 2018 a créé un contexte motivant pour l'organisation des JFM de Lyon. A cette occasion, le comité d'éthique s'est

⁵⁰ Lors de cette audition, une contribution de VLM a été remise au CCNE, et il y a été notamment fait part des synthèses des ateliers qui s'étaient tenus juste auparavant aux JFM de Lyon.

⁵¹ Sans atteinte sur la sexualité, la stérilité touche les hommes en raison de l'absence de spermatozoïdes dans leur éjaculat, et les femmes en raison de l'épaisseur de leur glaire cervicale ou de troubles de l'ovulation.

⁵² P. Jouannet, « Une prise en charge plus adaptée aux patients atteints de mucoviscidose bénéficierait à tous les projets parentaux », *Vaincre*, n° 161, juillet 2019, p. 34.

montré disponible pour faire part de ses expériences et de ses réflexions sur les sujets qu'il avait abordés. Les patients muco et ceux qui les prennent en charge étaient spécialement concernés par trois chapitres importants de la révision de la loi : la génétique, la procréation, et la transplantation. Le comité d'éthique a donc proposé des rencontres organisées sous forme d'ateliers sur ces différents thèmes les 6 et 7 avril 2018 lors des Journées Francophones de la Mucoviscidose à Lyon⁵³. Une synthèse des ateliers a été élaborée, afin d'identifier les évolutions à promouvoir – ou non – dans les domaines législatif et réglementaire. On peut en prendre connaissance dans les pages de *Vaincre*⁵⁴ et sur le site web associatif. Les ateliers de ces JFM ont rassemblé de 150 à 250 personnes chacun.

Au moyen de deux courriers adressés au président du CCNE en septembre 2017 et en janvier 2018, Pierre Guérin avait sollicité une audition auprès du président de l'instance consultative. Celle-ci a pu être organisée une dizaine de jours après la tenue des JFM de Lyon. Le Pr. Jouannet, assisté de Paola De Carli, directrice scientifique de VLM, se sont rendus au siège du CCNE. La question de la suppression de l'interdiction du double don de gamètes a retenu l'attention⁵⁵, de même que l'information sur les éventuels problèmes d'infertilité, y compris chez les jeunes garçons quand on sait qu'ils sont touchés par une azoospermie. Pour les questions génétiques, il y a été question de mieux évaluer les résultats et les conséquences du dépistage néonatal, et de tenir compte de la multiplication des analyses sur le génome entier (séquençages NGS, WGS...). On doit retenir de cette audition un besoin plus marqué des patients muco pour une amélioration des conditions de mise en œuvre que d'une évolution des dispositions législatives déjà existantes. Raison pour laquelle VLM plaide en faveur de la mise en place d'un plan d'action public d'évaluation de la révision de la loi de bioéthique.

⁵³ - Département Qualité de Vie, « Vaincre la Mucoviscidose investit les débats sur la bioéthique », *Vaincre*, n° 156, mai 2018, p. 32-33.

⁵⁴ Département Qualité de Vie, « La bioéthique en débats aux JFM », *Vaincre*, n° 157, août 2018, p.30.

⁵⁵ De fait, le don de sperme et d'ovules pourrait être envisagé quand les deux membres d'un couple sont atteints de mucoviscidose.

4.7 La plateforme nationale de recherche clinique en mucoviscidose (PNRC)

Créée en 2008, la PNRC en mucoviscidose a pour vocation d’être un outil facilitateur au service des acteurs de la recherche clinique, institutionnels et industriels. Il s’agit d’un réseau national créé en 2009 par VLM, la Fédération des CRCM – aujourd’hui la SFM – et les deux centres de référence maladies rares pour la mucoviscidose : le CR-MR Muco Nantes-Roscoff, et le CR-MR Muco Lyon. La PNRC a pour objectif de dynamiser la coordination de la recherche clinique sur la mucoviscidose en France :

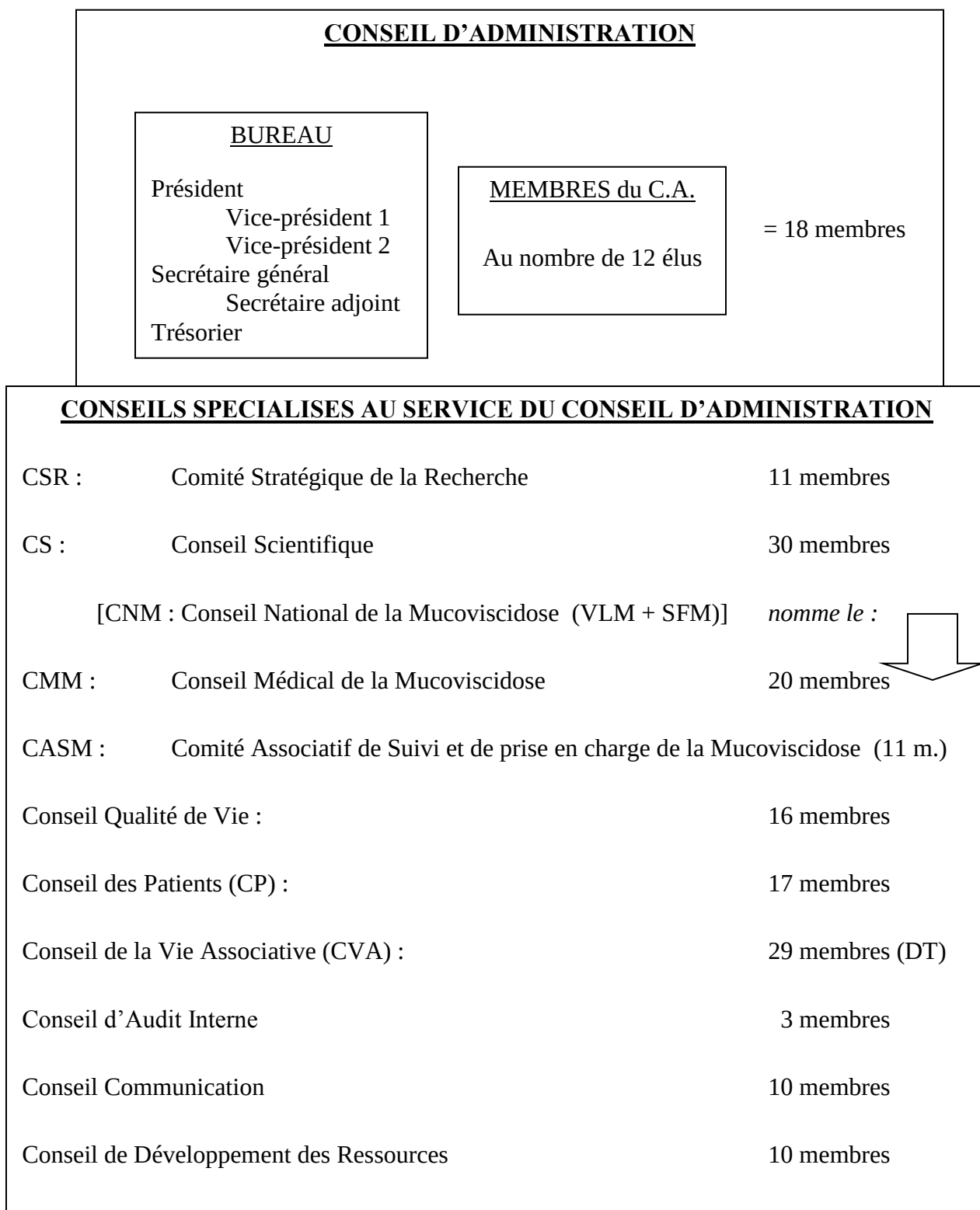
- Augmenter la recherche clinique sur la mucoviscidose en France, en quantité et en qualité ;
- Contribuer à la coordination des études cliniques institutionnelles et industrielles ;
- Valoriser à l’international le savoir-faire des centres français ;
- Faciliter l’accès des patients aux études cliniques.

La PNRC permet aux promoteurs industriels d’avoir un interlocuteur unique en France qui les dirige ensuite vers les centres de soins. Elle apporte aussi son aide aux promoteurs et investigateurs institutionnels pour mettre en place des études innovantes.

Depuis juin 2008 un réseau européen de recherche clinique a été mis en place par l’European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Des premiers essais ont pu être pris en charge au sein de ce réseau dès 2009. Une grande partie des membres de la PNRC contribuent activement à l’animation du réseau européen.

Il convient de mentionner ici l’existence de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF), née en 1955 aux États-Unis, afin de promouvoir la lutte contre la mucoviscidose au plan international. Son programme actuel dégage 100 millions de dollars sur cinq ans. Le participant majeur est la NACFC⁵⁶, qui a tenu son dernier congrès en novembre 2019 à Nashville, et a réuni 4667 participants !

4.8 Organigramme associatif



⁵⁶ NACFC: National American Cystic Fibrosis Conference.

Il convient de rajouter à cet organigramme associatif celui relatif à la quarantaine d'employés salariés du siège, réunis sous la houlette d'un directeur général, travaillant en lien avec le président de l'association. On retrouve la plupart d'entre eux dans les différents conseils spécialisés au service du C.A.

5. Les relations entre « Vaincre la Mucoviscidose » et la recherche

5.1 La politique de recherche de l'AFLM vue par un audit de chercheurs

Les premiers chercheurs à s'être intéressés à la vie associative autour de la mucoviscidose sont Philippe Laredo et Bernard Kahane⁵⁷. Leur article de 1998 dans la revue « Sciences Sociales et Santé » porte sur l'engagement de l'AFLM dans la recherche, suite à un audit à la demande de l'association. Datée du début des années 1980, et encouragée par la découverte du gène responsable en 1989, la position associative prend comme argument majeur le soutien à la recherche pour les collectes de fonds (comme les Virades de l'Espoir), et elle s'intègre dans plusieurs options, plus ou moins durables.

5.1.1 Les relations avec les entreprises biotechnologiques

La plus importante entreprise française de recherche en biotechnologie des années 80, TRANSGENE, s'est intéressée à cette pathologie dès 1989. Ce partenariat a tenu seulement jusqu'en 1995, en raison d'un recentrement de l'entreprise pharmaceutique en 1992 sur la thérapie génique (et la vente attendue de médicaments...). Pourtant, un premier essai clinique a eu lieu aux États-Unis en 1993, suivi d'un autre en France en 1994. « Cet essai rend compte des principaux choix de l'association : c'est la recherche qui a trouvé le vecteur adénovirus, c'est l'entreprise mobilisée, TRANSGENE, qui l'a produit, et c'est l'un des principaux centres cliniques (Lyon) qui l'a mis en œuvre⁵⁸. »

⁵⁷ P. Laredo et B. Kahane « Politique de recherche et choix organisationnels de l'AFLM – Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose », Paris, *Sciences Sociales et Santé*, n°16, 1998, p. 97-126.

⁵⁸ *Ibidem*, p. 100.

5.1.2 La constitution d'un milieu spécialisé de recherche

Cette option consistait à déléguer à un conseil scientifique la responsabilité d'allouer les moyens disponibles pour la recherche : promotion de la maladie, animation des recherches et évaluation des propositions, via un appel d'offres général. Il s'agissait pour l'association d'attirer de plus en plus de scientifiques intéressés par la maladie, et d'identifier, recruter et stabiliser une communauté de chercheurs. Le résultat fut significatif, avec 80 équipes recensées entre 1993 et 1995 sur 40 sites géographiques français différents. Cependant, Laredo et Kahane pointent une faible participation des cliniciens aux activités de recherche soutenues par l'association, l'existence de petites équipes isolées et dotées d'une faible reconnaissance institutionnelle face à d'autres équipes reconnues. En 1995, l'identification et le recrutement des équipes peuvent donc être considérés comme terminés. Ainsi, l'association a-t-elle façonné « l'identité recherche » de la maladie, mais en outre, elle intéresse des équipes de recherche pour qui la mucoviscidose n'est pas seulement un modèle commode ou pertinent pour leurs questions scientifiques : la pathologie ciblée est progressivement devenue constitutive des axes stratégiques des équipes mobilisées.

5.1.3 Une fragmentation des activités de recherche

L'étude de Laredo et Kahane insiste sur « l'aspect fragmentaire, limité et conjoncturel des collaborations observées. » Il n'y aurait, selon eux, pas d'existence de réseaux, « avec échanges de matériel de recherche,... mise en place d'une démarche 'qualité' et logistique requise⁵⁹. » Hormis un ou deux cas isolés, les deux auteurs de l'étude estiment que les quelques rares réseaux s'organisaient sur une base locale et autour de cliniciens fortement impliqués⁶⁰, mais peu soutenus en matière de recherche. Ce travail va mener l'AFLM à réclamer à ces auteurs un genre d'audit quant aux formes d'intervention de l'association. L'audit en question va révéler que l'homogénéité de l'action de recherche n'était qu'apparente, faisant naître des voies différentes, et donc fragmentées, pour la R&D en mucoviscidose : une double évaluation, une infrastructure de recherche, des actions thématiques et des projets de développement.

⁵⁹ *Op. cit.*, p. 102.

⁶⁰ Ce qui était le cas à Paris-Cochin et Paris-Necker, Lyon-Bron et Brest.

5.1.3.1 Une double évaluation scientifique et ouverte

Il faut compter sur l'incertitude technique et la pertinence scientifique, qui entourent les maladies génétiques, (avec des évolutions de recherche pas toujours prévisibles) ainsi que sur l'existence de voix discordantes ou d'autres directions possibles à explorer... La veille scientifique peut se fonder sur la science de rupture et les « briseurs de dogmes » (sortir des sentiers battus, choisir l'innovation...) Cela suppose une double évaluation, celle de la qualité scientifique, et celle de l'originalité problématique, le tout sur une période assez longue pour donner une chance de résultats effectifs.

5.1.3.2 La création d'une infrastructure de recherche

L'infrastructure de recherche mise en place se doit de déployer une série de services communs et de ressources auxquels les chercheurs peuvent accéder en tous lieux et qui servent de support à la création de références ou de standards. Cette question renvoie aux choix politiques et stratégiques de l'association, étape nécessaire après l'exploration des ressources-clés, si on choisit d'avancer dans la voie des traitements et de la prise en charge. Les deux chercheurs ont listé quatre de ces services communs :

- la constitution d'une base de données sur les cas cliniques particuliers ;
- les essais multicentriques jugés indispensables pour l'amélioration des conditions de vie des malades. Se dégage le constat d'un très faible nombre d'essais conduits en France ;
- la production et la mise à disposition de modèles et d'outils en vue de tests comparatifs dans les approches concurrentes développées, avec la constitution d'un catalogue normalisé, et la mise à disposition de modèles animaux et de modèles cellulaires permettant les études préalables *in vitro* ;
- des compétences utiles pour tous et des centres qui se dédient à la production de modèles ou d'instruments fiables... malheureusement complexes à manier et

réclamant des compétences pointues (modélisation en 2D de la migration des cellules dans le poumon, en 3D de la réparation de l'épithélium respiratoire...).

5.1.3.3 Les actions thématiques

Face à l'importance des recherches à mener et à la nécessité d'un effort de structuration du milieu, il importe de favoriser une sélection des voies à explorer et une réunion des équipes ayant les mêmes approches pour créer une masse critique et avancer plus vite. Laredo et Kahane ont été marqués par le décalage entre les discours sur l'importance de l'inflammation et l'aspect encore fragmentaire des travaux de recherche à ce sujet... Pour obtenir des résultats, il faut une continuité, et en même temps, l'évaluation régulière est indispensable en tant que modalité de conduite d'une action.

5.1.3.4 Les projets de développement thérapeutiques et diagnostiques

Selon Laredo et Kahane,

Les efforts de l'association ont déjà porté leurs fruits, le soutien aux projets de développements thérapeutiques est une question que posent d'ores et déjà plusieurs chercheurs à l'association... Celle-ci est parfois confrontée à des acteurs qui ont bien avancé dans leurs travaux de recherche, pour considérer qu'il faut passer à l'acte et les transformer en des produits qui permettent de mieux diagnostiquer ou soigner, voire guérir. Ces acteurs sollicitent de l'association une intervention qui ne se limite pas au seul engagement financier... De tels projets ont pour caractéristique de construire des réseaux complexes entre chercheurs de disciplines différentes, mais aussi et surtout avec des cliniciens et des malades⁶¹.

La place des patients est donc explicitement mentionnée dans cette étude bien documentée. Et il ne s'agit pas seulement de simples décisions de soutien financier, ni de simples questions générales...

⁶¹ *Op. cit*, p. 111.

L'association, en tant que porte-parole des usagers futurs, est confrontée à une responsabilité forte car c'est dès aujourd'hui que se définissent les conditions du traitement de demain, c'est dès aujourd'hui qu'il faut s'impliquer dans le projet pour le conformer à ce que souhaite à terme l'association, c'est dès aujourd'hui qu'il faut accompagner les promoteurs dans la construction du réseau technico-économique qui rend l'innovation possible.. Dès lors qu'elle se veut volontariste, l'association est conduite à se doter de capacités d'anticipation et à opérer, cas par cas, des choix qui portent non seulement sur son engagement mais également sur les formes qu'il devra prendre⁶².

5.1.4 Le Conseil Scientifique de l'AFLM à la rescousse de l'unité d'action

5.1.4.1 La participation des patients (constitués en association) à la recherche

À la situation de fragmentation dénoncée ci-dessus, Laredo et Kahane ont choisi de répondre en quittant le terrain habituel du traitement égalitaire des projets pour prendre en charge les quatre types d'action présentés ci-dessus. Deux formes d'actions sont alors privilégiées :

- la veille scientifique, avec la délégation à un comité de pairs pour effectuer une sélection fondée sur l'originalité et une évaluation rigoureuse des opérations individuelles ;
- les actions thématiques, avec la mise en œuvre de programmes pour organiser la réunion des acteurs déjà identifiés et coordonner leurs résultats.

Le rapport de prospective du conseil scientifique de l'AFLM rend bien compte des liens nécessaires entre ces deux formes d'action et de la mise en place de structures qui peuvent assurer leur fonctionnement. L'apport de fonds est essentiel, mais pas suffisant : il est rappelé l'importance de la participation des patients de l'association aux essais cliniques, de la co-définition avec les services de santé et les hôpitaux des futurs centres de

⁶² *Op. cit.* p. 113.

ressources (CRCM)⁶³, de la protection industrielle pour faciliter l'intéressement de laboratoires...

L'AFLM est donc confrontée à un problème typique de la politique publique de recherche, elle doit donc se transformer : tout va partir du Conseil Scientifique de l'association. L'article de Philippe Laredo et Bernard Kahane en rappelle l'historique : conduite des actions sur la base du bénévolat dans un premier temps, puis gestion opérationnelle avec des professionnels par la suite. Il y a donc toujours un professionnel issu du siège et un référent (souvent un parent de patient, voire un patient depuis que ceux-ci prennent de l'âge !) issu du conseil d'administration dans chaque commission, dont le Conseil Scientifique. Ce référent est « la voix des parents » (ou des patients depuis quelques années). Selon les deux chercheurs, cette implication n'a pas permis au Conseil d'Administration de prendre position sur les stratégies de recherche : « Au conseil d'administration, tout le monde discute de la communication ou des prestations, pour les soins c'est déjà plus difficile, pour la recherche on écoute religieusement le représentant du conseil scientifique. La recherche, c'est difficile à comprendre, c'est spécifique⁶⁴. »

Pour les choix de la recherche, il semblerait que ce soit plutôt le Conseil Scientifique qui ait pris la main, alors que le Conseil d'Administration ne se prononçait pas souvent, hormis pour les questions liées à la biologie de la protéine CFTR et à la thérapie génique. Pourtant, ce choix propre aux débuts de l'AFLM semble avoir été judicieux, comme en concluent les deux chercheurs de l'article :

Les résultats obtenus soulignent sans conteste la performance de ce choix organisationnel lorsqu'il s'agit d'intéresser des chercheurs à une maladie orpheline. L'approche adoptée - déléguer cette mission au conseil scientifique qui lui-même s'en est remis aux scientifiques sollicités par la procédure classique de l'appel d'offre - a été de ce point de vue d'autant plus motivante qu'elle produit un « court-circuit » en mettant les chercheurs directement en contact avec de futurs

⁶³ A défaut de s'impliquer plus avant dans la thérapie génique, qui n'apportera pas les résultats escomptés...

⁶⁴ P. Laredo et B. Kahane, *Op. Cit.*, p. 116.

utilisateurs : nombreux sont les chercheurs qui ont souligné l'importance de cette relation dans la capacité à mieux appréhender une maladie, surtout lorsque ces futurs utilisateurs sont organisés⁶⁵.

5.1.4.2 Les capacités d'arbitrage et la mise en place du Comité Stratégique de Recherche

Avec le temps, l'AFLM a été confrontée à une diversité grandissante des situations liée aux choix individuels de chacun, et il devenait difficile de satisfaire chaque demande. Cela a entraîné le passage d' « une gestion de projet par des utilisateurs futurs (les patients) à une gestion de chercheurs par les chercheurs eux-mêmes. » Les auteurs en concluent : « Une fois la phase de l'intéressement conduite, une transformation s'impose donc dans les conditions d'intervention d'une association de malades si elle veut continuer à cheminer et éviter de se retrouver immobilisée dans les problèmes de gestion de la nouvelle communauté scientifique qu'elle a suscitée. »

Cette transformation du positionnement associatif doit s'accompagner d'une certaine capacité d'arbitrage, d'un besoin d'information en temps réel, et de modes d'intervention adaptés. Pour ce qui est de l'arbitrage, c'est là que l'on peut retrouver les questions d'équilibre entre les actions, les critères à privilégier, les positions éthiques à proposer, autant de situations dans lesquelles la voix de l'association compte ! Le besoin d'information renvoie au développement des bases de données et à la question de l'évaluation, entre les intentions de l'association de patients et la pertinence des acteurs scientifiques mobilisés. Quant aux modes d'intervention possibles, il conviendra de ne pas se contenter d'un seul type de réponse, comme c'était trop souvent le cas jusqu'à l'étude des auteurs. Pour renforcer l'action stratégique de l'AFLM, il est apparu nécessaire de se doter d'une instance intermédiaire, nommée « Comité Stratégique de la Recherche » (CSR). L'étude de Laredo et Kahane estime que, fin 1997, après un semestre de fonctionnement, « le comité avait conduit l'association à remodeler son appel d'offre autour de la veille scientifique d'une part, et d'un appel à programmes thématiques d'autre part... Il initiait

⁶⁵ P. Laredo et B. Kahane, *Op. Cit*, p. 117.

une réflexion sur les modalités d'engagement de l'association en matière de développements thérapeutiques et diagnostiques⁶⁶. »

S'est alors posé la question de la coexistence du Conseil Scientifique et du Comité Scientifique de la Recherche. Mais la décision a été vite tranchée : sans vision d'ensemble des travaux sur la maladie, sans évaluation de la qualité des projets soumis, il n'y a pas capacité stratégique possible pour l'AFLM. La mise en place d'un CSR doit donc permettre d'identifier et produire les bonnes informations, pertinentes pour l'arbitrage entre options et la définition de stratégies. Par exemple, le suivi des travaux sur la mucoviscidose au plan mondial⁶⁷ a réclamé de fortes capacités opérationnelles en vue du pilotage et du suivi des actions de recherche de l'AFLM. Laredo et Kahane avaient proposé à l'époque de transformer la « direction scientifique » en « direction de la recherche et des développements thérapeutiques ». L'AFLM avait accepté l'idée quant au contenu, mais pas quant à la symbolique du titre⁶⁸.

L'étude de l'AFLM illustre la trajectoire d'une association de malades qui a cherché à mobiliser la recherche en vue d'une meilleure prise en charge de la maladie et de sa guérison... Ce choix a eu plusieurs effets. De nombreuses équipes publiques de recherche ont été intéressées aux problèmes et objectifs de l'association. Cela a permis une couverture géographique et institutionnelle du système français de recherche qui est à première vue garante d'une pluralité d'approches⁶⁹.

Laredo et Kahane pointent cependant deux limites à cette trajectoire : une concentration exclusive sur les seuls nouveaux projets, et la difficile mise en concurrence entre les voies proposées. Du coup, « la finalité de l'association de patients est de susciter l'existence d'un milieu scientifique spécialisé et d'attendre que, de ce fonctionnement,

⁶⁶ P. Laredo et B. Kahane, *Op. Cit.*, p. 121.

⁶⁷ En 1998, plus de 300 journaux scientifiques dans le monde entier rapportaient les études menées sur la mucoviscidose.

⁶⁸ En 1998, l'Association Française contre les Myopathies a, quant à elle, accepté le changement de dénomination de la direction, suite à la même proposition experte.

⁶⁹ P. Laredo et B. Kahane, *Op. Cit.*, p. 124.

naissance ‘la’ découverte qui changera la face de la maladie⁷⁰. » C’est tout l’enjeu de cette association qui, ayant su mobiliser la recherche, se trouve en retour interpellée pour impliquer les acteurs nécessaires au cheminement des idées initiales, ce que les deux chercheurs qualifient de « modèle de l’implication ».

5.2 Les récentes actions de VLM en faveur de la recherche

Le programme « *Pseudomonas Aeruginosa* » a été lancé en 2016 à travers 9 projets par VLM, avec un financement assuré à part égale avec l’association Grégory Lemarchal. Il avait pour objectif de soutenir un nombre restreint de projets ambitieux, avec une démarche innovante à fort potentiel en retombées thérapeutiques portant sur cette bactérie pathogène. Le programme a été renouvelé en 2018, avec deux projets supplémentaires⁷¹.

Il convient aussi de noter pour l’année 2019 le financement par VLM (souvent en partenariat avec l’association Grégory Lemarchal) de 51 projets de recherche, pour un montant avoisinant les 2 millions d’euros, dans les spécialités suivantes, comprenant, entre autres, la reconduction du programme « *Pseudomonas Aeruginosa* » :

Tableau n° 21 : Répartition des allocations de recherche du programme 2019

Infection	613 000 €	<u>Transplantation</u>	108 700 €
Inflammation	134 000 €	Sciences humaines et	233 000 €
Fonction CFTR	386 500 €	Epidémiologie	37 000 €
Génétique	277 500 €	Atteinte pulmonaire	24 000 €
Thérapie génique	55 000 €	Pathologies associées	89 000 €
Thérapie cellulaire	34 000 €	TOTAL :	1 989 700 €

⁷⁰ P. Laredo et B. Kahane, *Op. Cit.*, p. 125.

Si on retient l'axe de recherche « Transplantation », quatre sujets ont été étudiés :

- Le rôle des anticorps anti-HLA spécifiques du greffon pulmonaire ;
- Le score prédictif de survie des patients muco transplantés ;
- L'immunité muqueuse liée à l'IgA dans la bronchopathie obstructive en muco.
- Le contrôle immunitaire de l'infection par CMV⁷² chez le patient transplanté et en situation de dysfonction chronique du greffon (CLAD) ;

Il importe de remarquer que parmi ces 51 projets soumis, 14 d'entre eux sont menés par de jeunes chercheurs dont les thèses de doctorat sont dédiées à la mucoviscidose. La question des infections et les problématiques liées à la transplantation sont financées à part égale par VLM et l'association Grégory Lemarchal. Un nouveau partenariat a vu le jour en 2019, avec l'engagement financier de la famille d'une très jeune patiente, atteinte d'un profil génétique de mucoviscidose très rare (14 cas dans le monde) : 325 000 euros collectés sur les réseaux pour soutenir six projets de recherche, dont certains utilisent des outils de bio-informatique et d'intelligence artificielle. « Ces stratégies constituent la base des prochaines grandes avancées de la médecine personnalisée, et permettront de proposer un jour un traitement adapté à chaque patient⁷³. »

Dans le domaine du soin, VLM a organisé sa journée thématique à l'INSEP, à propos du sport et de la mucoviscidose, et son département médical a lancé le projet « Réhabilitation et mucoviscidose », consistant à favoriser l'accès à des structures adaptées, pour une prise en charge personnalisée et sécurisée.

Pour conclure sur les actions de VLM en faveur de la recherche, rappelons sa contribution à des projets-phares récents, toujours en cours de démonstration :

⁷¹ Département scientifique VLM, [en ligne] <<https://www.vaincrelamuco.org/2019/05/27/les-projets-du-programme-pseudomonas-aeruginosa-2697>>, (consulté le 18 juillet 2020).

⁷² CMV : Cytomégalo virus

⁷³ Département Recherche, « Appel à projets 2019 : des partenaires qui donnent du souffle à la recherche ! », *Vaincre*, n° 163, janvier 2020, p. 24.

- La modélisation de la structure et du fonctionnement du canal CFTR, grâce aux outils de bio-informatique appliqués aux données expérimentales ;
- La recherche des gènes modificateurs, pour l'identification des autres gènes qui modulent les différentes pathologies liées à la mucoviscidose ;
- La banque de données CFTR-France pour le recensement des mutations et des données cliniques issues des patients ayant une pathologie associée au gène CFTR ;
- L'application mobile Mukk (en lien avec le laboratoire Novartis), dédiée aux patients et aux aidants pour la gestion de la vie quotidienne (peu utilisée jusqu'à présent) ;
- Et bien-sûr, la cohorte COLT pour l'identification des facteurs de risque du développement du rejet chronique du greffon pulmonaire.

Certaines autres études, relatées dans la presse scientifique, paraissent dignes d'intérêt mais ne semblent pas avoir encore retenu l'attention de l'association. Il en est ainsi de « la modification de nanoparticules muco-adhésives, qui ont tendance à s'agglomérer avec du PEG à la surface du mucus, les rendant plus hydrophiles pour franchir plus facilement la barrière muco-sale⁷⁴. » Ces nanoparticules se distribuent plus uniformément et sont capables de pénétrer toutes les couches du mucus, permettant une administration de médicament fortement améliorée et sans toxicité. A terme, ce procédé pourrait s'appliquer à des maladies où les muqueuses jouent un rôle clé, comme c'est le cas pour la mucoviscidose.

La mucoviscidose est un exemple remarquable pour laquelle les progrès de la connaissance ont permis d'abord de découvrir le gène, ensuite de comprendre ce qui se passait en fonction des différentes mutations, et enfin de construire des outils pharmacologiques pour améliorer la santé des patients. « L'alliance forte entre les

⁷⁴ L. Ensign et al, « Des particules à l'assaut des mucus », *Biofutur*, n° 335, septembre 2012, p. 10.

chercheurs et les malades, construite notamment au sein de VLM, a permis ces progrès et doit se perpétuer⁷⁵ », affirme le président du conseil scientifique de l'association.

6. Les sources documentaires

6.1 Le Registre Français de la Mucoviscidose

Les données médicales et scientifiques « de laboratoire » sont indispensables, mais elles ne font pas tout : seule l'implémentation chez l'humain donne de vraies réponses. Or, une telle évaluation est difficile chez l'homme car la justification de l'indication médicale, la technique chirurgicale employée (pour la greffe) et les caractéristiques du patient jouent un rôle essentiel. Cependant, on peut reconnaître que la transplantation est probablement l'une des activités médicales les plus surveillées et évaluées en France.

Cette évaluation doit comporter des éléments objectifs mesurables qui prennent en compte tout le vécu du patient avant et après l'intervention. Seule la technique des registres, sous la forme de bases de données nationales est fiable. Introduits il y a plus de quarante ans en Suède, ces registres référencent tous les patients opérés et permettent de connaître réellement le devenir en termes de statistiques des produits greffés⁷⁶.

Cela permet de comparer les résultats des matériaux (et donc des greffons), des centres de transplantation, voire des praticiens, « bien mieux que les fameux classements des hôpitaux et cliniques qui ne reposent pas sur des données valides⁷⁷ ». Il s'agit là d'un outil extrêmement puissant qui a mis du temps à se développer en France, malgré les demandes réitérées des chirurgiens et des associations !

Le Registre Français de la Mucoviscidose, qui rassemble depuis 1992 les données cliniques quantitatives propres à la maladie et aux patients, est l'outil de référence

⁷⁵ P. Barbry, « Dossier : La recherche fondamentale, clé de voûte des traitements de demain », *Vaincre*, n° 165, septembre 2020, p. 15.

⁷⁶ L. Sedel, « Des biomatériaux bien implantés grâce à une évaluation perfectible », *Biofutur*, n° 335, septembre 2012, p. 27-28.

⁷⁷ L. Sedel, « Quelle politique pour les biomatériaux ? », *Op. cit.*

incontournable pour une « photographie » actualisée de la mucoviscidose. Il est géré par un comité de pilotage, auquel participent des patients, des cliniciens, des chercheurs, et il est force de proposition pour les évolutions du questionnaire et des analyses. Le conseil des patients a produit des demandes réitérées pour qu'il soit plus exhaustif, avec de nouvelles variables et des analyses supplémentaires : catégories greffés/non-greffés, maternité et grossesse, emploi de la corticothérapie... L'inconvénient de cette proposition est évident : plus le Registre est complet, plus il est lourd à renseigner par les personnels des hôpitaux, et plus il est difficile à exploiter. « Ces analyses se sont révélées faisables ou non, en fonction des données disponibles⁷⁸. » Au Royaume-Uni et aux États-Unis, on compte davantage de personnel dédié au sein des services hospitaliers accueillant des patients muco, comme des secrétaires, des biostatisticiens, etc. Ainsi, les registres de ces pays sont plus exhaustifs, et de plus, ils rapportent des fonds à leurs propriétaires, ce qui est aussi devenu le cas en France, via des demandes d'analyses statistiques.

6.2 Les bases de données

On en compte trois à ce jour : la base de données « CFTR » compile depuis 1989 toutes les mutations décrites à travers le monde, soit 2063 en décembre 2019. La base de données « CFTR2 » répertorie depuis 1988 les mutations les plus fréquentes engendrant la mucoviscidose (environ 400 aujourd'hui), ainsi que les informations cliniques associées. Quant à la base « CFTR-France », elle recense en France depuis 2009 les mutations rares du gène CFTR engendrant une maladie (830 mutations de nos jours), ainsi que les informations cliniques associées.

C'est en confrontant ces bases de données que l'on a constaté des incohérences entre mutations et symptômes mis en évidence. D'où la grande probabilité de l'action d'autres facteurs, en dehors du gène CFTR, impliqués dans la mucoviscidose et ses différentes formes. C'est ce qu'on appelle désormais les gènes modificateurs. Le produit de ces gènes interfère avec les mécanismes de la maladie, pouvant en aggraver, mais aussi en atténuer les manifestations. C'est pourquoi l'équipe du Professeur Harriet Corvol a choisi d'éditer

⁷⁸ Courriel de Lydie LEMONNIER, adjointe au département médical, et responsable du Registre Français de la Mucoviscidose au siège de « Vaincre la Mucoviscidose », le 13 décembre 2019.

depuis 2006 une brochure périodique à destination des patients et des chercheurs sur le sujet : « La newsletter des gènes modificateurs dans la mucoviscidose », soutenue financièrement par des partenaires académiques (Ministères de la Recherche et de la Santé, Inserm, AP-HP, Centre National de Génotypage, VLM et une autre association : AICM – Agir et Informer contre la Mucoviscidose)⁷⁹.

7. Les relations et l'implication avec les CRCM

La circulaire du 22 octobre 2001 précise les modalités de constitution des CRCM : un ETP⁸⁰ de deux médecins hospitaliers référents seniors pour la mucoviscidose, un ETP d'infirmière coordinatrice, un ETP de kinésithérapeute spécialisé. Le rôle très important d'autres professionnels y est également souligné : diététicienne, psychologue, assistante sociale. Dans tous les cas, il n'est pas prévu que ce socle de base varie en fonction du nombre de patients.

La déception a rapidement été de mise en ce qui concerne le financement des CRCM : en effet, une conférence de presse avec 14 journalistes a été organisée au siège de l'association en 2012, dénonçant le manque de financement des CRCM émanant de l'État. Cette conférence a été dénommée dans la revue trimestrielle de l'association : « L'appel du 12 juin »⁸¹, et relayée dans différents médias : « ... un SOS pour alerter sur la situation financière des CRCM : sans un engagement sérieux des pouvoirs publics, l'espoir suscité par de nouvelles thérapies pourrait s'envoler⁸²... » Le Président de l'association, Jean Lafond, dénonce le manque de moyens accordés aux CRCM. Chaque année, l'association débourse plus d'1,7 millions d'euros pour augmenter les effectifs de soignants, afin de subvenir aux besoins des patients, rôle qui devrait en théorie être tenu par les pouvoirs publics...

⁷⁹ Dernière parution connue à ce jour : la newsletter n° 11 en avril 2018.

⁸⁰ ETP : ici, équivalent temps plein.

⁸¹ J. Lafond, « L'appel du 12 juin », *Vaincre*, n° 134, août 2012, p. 10.

⁸² Le Quotidien du Médecin, 14 juin 2012.

Des standards de soins sont proposés en 2014 par la Société Européenne de la Mucoviscidose⁸³, et une note interministérielle de 2018 assure « une prise en charge de proximité 24h/24 et 7j/7, justifiant un financement particulier et un effectif médical et paramédical minimal⁸⁴. »

Il convient de rappeler ici le rôle irremplaçable du CRCM dans la chaîne de la transplantation pulmonaire⁸⁵, essentiellement en amont puis en aval de la greffe. On le voit donc bien ici, la mobilisation de l'association reste déterminante : sans financement correct et responsable des CRCM, ces derniers ne peuvent fonctionner normalement. Et sans ce fonctionnement, il n'est plus envisageable de pratiquer des greffes en toute sécurité.

Toutefois, on a pu remarquer certaines disparités en fonction des régions et des époques, et la situation évoquée dans l'appel du 12 juin ne rencontre pas d'échos aussi alarmistes dans tous les cas. Ainsi, on a pu remarquer quelques progrès récents, comme au CRCM de Lyon-Bron : le 8 janvier 2019, une rencontre y réunissait des professionnels du CRCM Lyon adultes, des membres du Réseau EMERAA⁸⁶, des représentants des usagers de l'hôpital et des membres des délégations territoriales VLM de Rhône-Ain-Loire, des Deux Savoie, et de l'Isère. Le compte-rendu de cette réunion était plutôt encourageant : « Petit à petit et à force de ténacité de la part du CRCM, les postes de soignants ont pu être financés par les HCL. Il est important que celles-ci soient utilisées à bon escient. VLM se réjouit que le CRCM fonctionne bien et que de nombreux postes soient financés par l'hôpital⁸⁷. »

Depuis 2013, les centres de greffe et les réseaux de soins font appel au soutien de VLM pour financer un certain nombre de leurs priorités, dont celles relatives à la

⁸³ A. Munck, I. Sermet-Gaudelus et al, « European cystic fibrosis standards of care, best practice guidelines », *Journal of Cystic Fibrosis*, n° 13, 2014, p. 23-42.

⁸⁴ Note DGOS/DIR/DGRI/2018/218 du 19 septembre 2018 relative aux filières de santé, aux centres de référence et aux plateformes d'expertise dédiées aux maladies.

⁸⁵ Voir en deuxième partie, le paragraphe 2.9.

⁸⁶ EMERAA : Ensemble pour la prise en Charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne.

⁸⁷ Compte-Rendu de la rencontre CRCM Lyon adultes – EMERAA – Vaincre la Muco – Usagers, 8/01/2019.

transplantation pulmonaire.⁸⁸ Cela a permis en 2017 de prendre en charge 104 postes de soignants, pour une somme totale dépassant le million d'euros.

La situation s'avère aujourd'hui toujours aussi critique, ce qui a poussé VLM à lancer en avril 2019 une action de plaidoyer pour le financement des CRCM, afin de mettre à l'agenda politique un projet non pris en compte par les pouvoirs publics⁸⁹. Il est bien évident que cette situation déficitaire impacte également la pratique de la greffe, puisqu'elle dépend en bonne partie des CRCM, aux côtés des centres de transplantation. Je traite de cette question spécifique du lobbying adapté à la greffe pulmonaire dans le dernier chapitre de mon travail⁹⁰.

8. Les patients au sein de l'association

Le principe d'inclusion des patients au sein des instances de l'AFLM n'a pas été un réflexe immédiat, d'autant que la plupart d'entre eux mouraient dans les dix premières années, en raison d'une espérance de vie très basse, faute de soins et de traitements adaptés. Ce sont donc presque exclusivement les parents d'enfants atteints de mucoviscidose, et quelques soignants, qui ont investi les différents groupes et conseils qui ont animé l'AFLM, et ce sont eux qui, aujourd'hui encore et majoritairement, continuent d'animer VLM. Il a fallu attendre 1989 pour voir entrer des patients dans les instances de l'AFLM (deux patients au Conseil d'Administration – dont un au Bureau, puis d'autres au sein du comité élargi, du conseil Qualité de Vie, du comité de rédaction de la Lettre aux Adultes, ou du comité d'insertion professionnelle...).

En 2020, force est de constater une disproportion assez importante entre les parents investis et les patients eux-mêmes. N'ayant pas accès à des statistiques consolidées quant au nombre et au statut des adhérents⁹¹, j'ai pu constater par moi-même la sous-

⁸⁸ On y trouvait également le soutien à l'accompagnement médicosocial, le déploiement de l'éducation thérapeutique et la promotion de l'activité physique adaptée (ou APA).

⁸⁹ Voir le cinquième chapitre, le paragraphe 2.3.3.

⁹⁰ *Ibidem*.

⁹¹ Une certaine discrétion – certains diront opacité – semble de mise pour évoquer précisément le nombre et la place des patients au sein des conseils statutaires et des structures dédiées. Ce n'est pas faute d'avoir cherché...

représentation des patients à quelques occasions collectives : entre 70 et 100 patients inscrits aux Entretiens de la Mucoviscidose (EM) ou aux Journées Francophones (JFM), manifestations annuelles qui rassemblent entre 750 et 1200 participants. Si on retranche les quelques dizaines de soignants présents, j'estime donc la part des patients muco autour de 10% aux EM/JFM, ce qui est peu au regard d'autres associations⁹². Ce constat semble s'aggraver quand on se penche sur l'implication des patients au plan territorial. Pour ma part, étant observateur actif dans la délégation Rhône-Ain-Loire, je m'étonne de n'y rencontrer quasiment aucun patient muco, à de rares exceptions près (préparation des JFM de Lyon en 2018, animation de quelques Virades de l'Espoir...) ; aucun patient adulte de la région n'était présent à la dernière A.G. à Tassin-la-Demi-Lune... Et pourtant, ils sont les premiers à proclamer le credo suivant : « Seuls les patients sont capables de définir au mieux ce qui est bien pour eux⁹³ ! » Il me semble que c'est un véritable défi pour VLM, et peut-être pour sa survie...

Certes, 45% des patients muco sont aujourd'hui encore des mineurs, ce qui élimine de facto une implication réelle, à l'exception des quelques enfants qui se prêtent aux opérations de visibilité lors des campagnes d'appels au don, et de ceux qui courent chaque année avec leurs camarades lors des Virades de l'Espoir.

Parmi les 55% de patients adultes muco, bien peu sont investis dans la cause qui les concerne au premier chef, et on peut soulever de nombreuses questions sur ce point :

- L'historique de l'association, avec la prégnance de parents très investis depuis longtemps. De fait, VLM « tourne » avec des parents souvent très engagés, disponibles, efficaces, ce qui peut éventuellement décourager des recrues plus jeunes, et directement concernées...
- La défiance vis-à-vis des parents, à un âge où cette attitude prévaut pour toute orientation à prendre. Pour les jeunes adultes muco, c'est l'âge de l'adolescence, pendant lequel on évite de rester trop mêlé aux activités des parents. S'y ajoute également l'envie de « faire

⁹² A titre personnel, j'assiste chaque année à l'AG de l'association CMT-France ; sur environ 300 participants, 240 déclarent être des malades de l'une des CMT, soit 80%.

⁹³ Courrier de Pierre Parrad, alors président du Conseil des Patients, en date du 2 février 2018.

autrement, différemment », en utilisant entre autres les moyens actuels mis à disposition par les TIC.

- Le désir de passer à autre chose, « au-delà » de la maladie. En raison du caractère assez envahissant de la maladie (durée quotidienne des traitements, cures IV, fatigue récurrente, consultations et hospitalisations, démarches administratives, transports...), on comprend assez facilement l'envie d'échapper à des activités une fois de plus axées sur la mucoviscidose : il faut aussi savoir vivre « en-dehors » de la muco ! L'avis d'Ulrich Herbé est assez explicite à ce sujet : « J'ai fui la maladie, comme la plupart des patients, je n'avais aucune motivation à participer à la vie associative. » ; il y ajoute une autre motivation, sous la forme d'une certaine défiance vis-à-vis du monde des soignants : « La raison de la démotivation à m'engager dans l'association, c'était aussi lié au fait que nos médecins ne reconnaissent pas les techniques de soins complémentaires⁹⁴... » ;
- Le coût du bénévolat pour le membre, même si VLM en prend une partie en charge, peut être l'un des freins à l'action associative. Légalement, les employeurs peuvent autoriser leurs salariés à travailler pour une association, tout en maintenant leurs salaires, via un partenariat. Ce dispositif mériterait à être développé davantage ;
- L'inertie de la génération des jeunes adultes, qui n'est pas spécifique à la mucoviscidose, et que l'on retrouve dans un bon nombre d'associations, constituées de patients, ou à visée plus généraliste. Un récent rapport sur le mouvement associatif ne porte pourtant pas un regard aussi pessimiste :

Depuis près de trente ans, on observe une stabilité de la participation associative des jeunes dans différents secteurs, confirmant, s'il était besoin, que l'engagement reste un socle extrêmement solide. Le baromètre révèle ainsi qu'en 2017 un tiers des jeunes de 18-30 ans sont membres ou participent aux activités d'une association [...] Le manque de temps reste pourtant le premier obstacle cité par les jeunes (44% des enquêtés). Au second rang derrière le manque de

⁹⁴ U. Herbé « S'impliquer oui, mais hélas, comment témoigner de ma 'non-implication' en région ? », *La Lettre aux Adultes*, n° 70, automne 2016, p. 3-4.

temps, l'absence d'opportunités est citée comme frein à l'engagement par près d'un jeune sur cinq (19%), suivi par le souhait de consacrer plus de temps à ses proches⁹⁵.

Selon Laurent Lardeux, « les jeunes sont également plus nombreux que leurs aînés à considérer comme efficaces d'autres formes de participation plus directes, que l'engagement associatif et/ou citoyen⁹⁶. »

8.1 Les différents groupes et conseils

Le tableau des différents engagements au sein de VLM permet de mettre en lumière le taux de participation active des patients dans les instances internes. On peut y constater un taux particulièrement faible, hormis bien-entendu, pour le Conseil des Patients. Ce tableau est placé en annexe de ce travail⁹⁷. Il me paraît utile de décrire les différents groupes dans lesquels les patients sont particulièrement présents et actifs :

8.1.1 Le « Groupe Adultes »

La question de l'éthique du soin et de la recherche a pris davantage d'acuité si on considère l'impact de la fracture générationnelle entre parents de patients, qui demeurent en quelque sorte les « pionniers » et les patients adultes eux-mêmes, devenus de plus en plus nombreux, grâce à une meilleure prise en charge globale. De fait, les patients adultes semblent porter des revendications plus affirmées quant à leur propre prise en charge clinique : la question de l'observance médicamenteuse leur paraît une préoccupation fondamentale, de même que les règles d'hygiène de vie (nutrition, activités physiques adaptées...). Elles s'accompagnent des nouvelles pratiques d'ETP qui facilitent l'appropriation quotidienne des traitements et de la greffe. Par contre, l'intérêt des patients semble plus approximatif quant à la recherche fondamentale, qui relève du plus long terme.

⁹⁵ INJEP-CREDOC, « Freins à l'engagement », *Baromètre DJEPVA sur la jeunesse*, 2017.

⁹⁶ L. Lardeux « Les évolutions contemporaines de l'engagement des jeunes : fossilisation et fertilisation », dans C. Ait-Ali, M.-M. Gurnade (dir.), *Jeunesses sans paroles, jeunesses en paroles*, L'Harmattan, 2016.

⁹⁷ Voir en annexe n° 18 le tableau : « Participation des patients au sein des conseils statutaires de VLM ».

Dès 1982, l'idée d'un groupe de patients adultes a émergé, et, suite à un premier contact avec l'IACFA⁹⁸ au congrès de Brighton en 1984, un « groupe adultes » a été créé au sein de l'AFLM, sous la présidence de Pascal Chaffard. Ce groupe paraît constituer l'ancêtre de l'actuel « Conseil des Patients », dont la dénomination précise remonte à 1995. Il a fallu attendre 1987 pour que soit organisée la première assemblée générale de ce groupe, avec 70 patients qui ont élu leur second président, Michel Vilnat. Un autre patient, Jean-Yves Roussel, a été invité à participer au Comité Exécutif de l'IACFA nouvellement créé, et la seconde Assemblée Générale du Groupe Adultes a eu lieu à Paris en 1988, pendant laquelle Jean-Yves Roussel a été élu troisième président. En 1990 le premier coordinateur salarié à mi-temps est embauché, et le Comité exécutif IACFA a été élargi à Vienne (Autriche) avec deux patients français⁹⁹. La coordination du Groupe Adultes est assurée à plein temps à partir de 1991. L'année suivante sont abordés au sein de ce Groupe qui s'élargit les problématiques relatives à l'insertion professionnelle et celles propres à la greffe pulmonaire. Au congrès IACFA à Paris en 1994, on remarque une forte présence des patients, mobilisés autour des questions de remboursements des dispositifs de soins, de l'apparition des infections croisées et de l'élaboration d'une charte d'hygiène. A ce propos, la première brochure de recommandations en matière d'hygiène a été élaborée à la demande des patients par le Bureau des Etudes Cliniques¹⁰⁰ ; elle aurait servi de modèle par plusieurs CHU au moment de la mise en place des Comités de Liaison Interservices des Maladies Nosocomiales. Elle a été actualisée en 2016 par le Conseil des Patients.

8.1.2 La Mission Patients Adultes

La « Mission Groupe des Patients Adultes » est née suite à un séminaire organisé le 25 septembre 1999¹⁰¹, accompagnée de la nomination d'une chargée de mission

⁹⁸ IACFA : International Association of Cystic Fibrosis Adults.

⁹⁹ Les congrès suivants de l'IACFA se sont déroulés en 1991 à Copenhague, en 1994 à Paris, en 1995 à Bruxelles, en 1996 à Jérusalem, en 1997 à Davos, en 1998 à Berlin, en 1999 à La Haye, en 2000 à Stockholm, en 2001 à Vienne, en 2002 à Gênes, en 2003 à Belfast, en 2004 à Birmingham, en 2005 en Crète, en 2006 à Copenhague, en 2007 à Belek (Turquie),

¹⁰⁰ Pierre Parrad, du Conseil des Patients, n'hésite pas à préciser dans son courrier du 8 décembre 2019, que l'élaboration de la brochure a été faite « sur demande des patients, et avec leur expertise » !

¹⁰¹ Un premier coordinateur des patients adultes avait déjà été nommé en 1992.

associative, Caroline Leymarie (auparavant chargée de mission « Insertion professionnelle »), et d'une secrétaire, Claire Landowski, à qui Sylvie Garozzo a succédé en l'an 2000, toujours en fonction de nos jours, dont le titre actuel est celui d'Assistante de Mission.

Des patients adultes sont aujourd'hui impliqués dans la vie associative de VLM en tant que bénévoles. Pour leur donner la possibilité de s'exprimer et de communiquer, VLM propose des espaces d'échanges et des rendez-vous réguliers entre eux. C'est l'objectif de la mission Patients Adultes, qui est chargée de suivre et de coordonner l'ensemble des actions développées au sein de VLM au profit des adultes atteints par cette maladie (qui représentent désormais plus de la moitié des patients). Elle a pour principaux objectifs de promouvoir l'autonomie, l'information et la promotion des droits, et d'offrir un espace de partage d'expérience et d'entraide. L'assistante de mission rend compte directement au directeur général de l'association¹⁰². Il convient de noter que la Mission Patients Adultes reste la dernière instance associative portant le titre de « mission », celle de la Vie Associative ayant été transformée en Département (avec un directeur en son sein).

8.1.3 Le Conseil des Patients (CP)

La première mention du Conseil des Patients (CP) dans l'historique associatif¹⁰³ date de 1995, avec le lancement des aides ménagères et l'embauche d'une secrétaire dédiée, Elisabeth Garaycochea. Le CP est « une instance de réflexion et de propositions d'actions au service du Conseil d'Administration de l'association, et de l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose, afin de favoriser l'autonomie et d'améliorer la qualité de vie des patients adultes, malgré les contraintes de la maladie, en respectant la diversité de leurs situations et de leurs opinions¹⁰⁴. » Elle a été dénommée ainsi en 1996, remplaçant ce qui s'appelait jusqu'alors le « Comité Elargi », alors que Michel Favier était président de VLM. D'ordre statutaire depuis 1997, ses 17 membres actuels sont élus pour une année par les patients membres de l'association, lors de la Rencontre Annuelle. Ils se réunissent quatre

¹⁰² Actuellement Thierry Nouvel, ancien de l'UNAPEI, qui a succédé à Clotilde Mallard en 2017, et au bref intérim de Jean des Courtis.

¹⁰³ S. Garozzo, *Histoire du Conseil des Patients 1965-2018*, tableau Excel transmis par P. Parrad.

week-ends par an. Le mot d'ordre du CP est la transversalité, car il est supposé avoir une vue d'ensemble sur les questions portées par les patients : médical, recherche, vie quotidienne, emploi, droits sociaux, parentalité, représentativité... A partir des problématiques identifiées, des propositions d'action à mener sont faites par les patients. Le CP est animé par un président (qui n'est pas décideur), de sa création en 1996 (avec Jean-Yves Roussel), jusqu'en 2012¹⁰⁵. En 2013, la dénomination du poste change : il s'agit d'un premier porte-parole, en la personne de Karen Lebourg, reconduite à trois reprises. Son successeur sera Pierre Parrad, élu deuxième porte-parole en 2016. Mais le statut de président est remis à l'ordre du jour du CP de 2017, suite à la refonte du règlement intérieur dudit Conseil. Pierre Parrad deviendra donc le 13^e président, et son vice-président sera Ulrich Herbé. A l'heure actuelle, la présidente est Odile Alcaraz.

C'est désormais au sein du CP que peuvent être choisis des patients pour entrer dans les instances de l'AFLM en 1996¹⁰⁶ : cinq au Conseil d'Administration (dont un au Bureau), deux au Conseil Qualité de Vie, deux au Bureau des Etudes Cliniques, un au Conseil de la Communication, un au Développement des Ressources, etc. En 1998, d'autres patients sont invités à entrer au Conseil Médical et au Conseil Stratégique de la Recherche. En 2004, le CP est invité à participer à l'élaboration des États Généraux de la Mucoviscidose. En 2006, il collabore activement à la rédaction de la plaquette sur la procréation médicalement assistée¹⁰⁷, puis à une refonte de ce même document en 2009¹⁰⁸. En 2015, une importante réflexion du Conseil a porté sur les enjeux de la parentalité, avec les travaux d'Anne Juhel et Karen Lebourg¹⁰⁹.

¹⁰⁴ Règlement Intérieur (R.I.) de VLM, art. R20.

¹⁰⁵ R.I. de VLM, art. R6 : « Le Conseil des Patients se dote d'un(e) Président(e) dont le rôle est d'être l'interface unique entre le Conseil des Patients et le Président de Vaincre la Mucoviscidose. »

¹⁰⁶ Cette disposition n'est plus d'usage actuellement, car on peut être membre d'un conseil statutaire sans être élu au CP.

¹⁰⁷ VLM, *PMA- Dis-moi comment on fait des bébés ?*, Paris, brochure associative, 2006.

¹⁰⁸ VLM, *Le guide de l'assistance médicale à la procréation – Dis-moi comment on fait les bébés quand on a la mucoviscidose ?*, Paris, brochure associative, 2009.

¹⁰⁹ On peut également citer les thématiques de la corticothérapie post-greffe (portée entre autres par Pierre Parrad), et de l'aromathérapie (portée par Ulrich Herbé).

Une réflexion est actuellement en cours parmi certains membres du CP quant à l'intégration dudit conseil dans les statuts associatifs, le Conseil d'Administration ayant un droit de regard et de décision largement majoritaire au sein de la vie associative¹¹⁰. Certains membres du CP semblent parfois regretter que les autres instances statutaires de VLM contactent finalement assez peu le CP pour son expertise¹¹¹. Enfin, on peut relever une certaine défiance d'une partie des patients vis-à-vis du CP, investis dans l'association sans vouloir pour autant s'impliquer plus avant dans ledit conseil¹¹². De son côté, l'association semble préférer mettre en avant la formation scientifique et/ou universitaire comme critère de recrutement.

8.1.4 La Rencontre Annuelle des Patients Adultes

La Rencontre Annuelle se déroule sur un week-end et s'adresse à tous les patients adultes et elle est ouverte aux conjoints. C'est un moment de partage, avec sessions d'information et plénières.

Les rencontres annuelles de patients adultes se déroulent annuellement. Voici quelques-unes des thématiques abordées les dernières années :

- En 2012, à Saint-Malo, les douleurs abdominales, la musicothérapie, la gestion du stress, la gym-ballon, et, proche du sujet de ce travail, les méthodes avancées et résultats de la greffe, ainsi que l'ETP spécifique aux personnes greffées ;
- En 2014, à Rueil-Malmaison, l'usage du masque, l'hypnose, la sexualité, et, concernant la transplantation, la préparation à la greffe et les traitements post-greffe (avec le Dr. Marc Stern) ;

¹¹⁰ Ce qu'exprime explicitement Pierre Parrad dans son courrier du 8 décembre 2019 : « Bien évidemment, l'impossibilité statutaire d'une quelconque dissonance entre le Conseil d'Administration et le Conseil des Patients est une nécessité... »

¹¹¹ P. Parrad, alors président du CP, courrier en date du 2 février 2018.

¹¹² P. Parrad, courrier en date du 8 décembre 2019 : « Les patients critiques vis-à-vis de ce Conseil se présentent donc seuls (i.e. sans être soutenus explicitement par le Conseil) dans les instances associatives, et le Conseil d'Administration les choisit en fonction du degré subjectif (i.e. plutôt modéré) de militantisme du patient... Les patients nommés par le C.A. dans les autres conseils statutaires ne sont donc pas obligatoirement des membres du Conseil des Patients. »

- En 2015, à Nancy, la vie célibataire, la parentalité, l'ETP, l'EMDR¹¹³, mais aussi la préparation à la greffe avec ses aspects médicaux.
- En 2016, à Rueil-Malmaison, une plénière sur la greffe et la réhabilitation des poumons, avec Edouard Sage et Clément Picard (Suresnes), les effets secondaires post-greffe à long terme, avec le Pr. Alain Haloun (Nantes). D'autres sujets y ont été abordés : les troubles du sommeil, l'aide aux aidants, la podo-réflexologie, les objets connectés, etc.
- En 2018, à Rueil-Malmaison, les pertes de mémoire post-greffe, la PMA, l'adoption, les avancées de la recherche pour les patients non-greffés, le devenir des patients greffés, le diabète, le réveil musculaire, la musicothérapie, et des ateliers pour conjoints...
- En 2019, la rencontre prévue à Rouen n'a pu se tenir en raison de l'explosion de l'usine de produits chimiques Lubrisol.

On peut remarquer que chaque rencontre annuelle prévoit systématiquement un atelier médical ou scientifique, un atelier sportif ou artistique, un atelier réservé aux conjoints, et un atelier consacré aux droits des patients.

8.1.5 La Journée Couples

En 2016, il était déclaré que 47% des patients muco de plus de 18 ans vivaient en couple. De plus, l'entrée moins tardive des adolescents dans la période pubertaire (c'était auparavant le cas en raison de problèmes de dénutrition), favorise les changements de comportement en matière de vie sexuelle¹¹⁴. Le Dr. Audrey Cartault, pédiatre au CRCM de Toulouse, précise même : « La maladie accélère la maturité ; il devient nécessaire d'inclure le suivi gynécologique dans les CRCM pédiatriques afin que les jeunes filles soient informées suffisamment tôt. Ceci est d'autant plus utile que la mucoviscidose impose une contraception adaptée, avec une pilule plus fortement dosée pour obtenir une absorption convenable lors d'un traitement antibiotique¹¹⁵. » Il convient enfin d'y ajouter le soupçon

¹¹³ EMDR : *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, i.e. une stimulation sensorielle bi-alternée qui se pratique par mouvements oculaires, méthode inventée par l'américaine Francine Shapiro en 1987.

¹¹⁴ L'âge moyen du premier rapport sexuel chez les jeunes atteints de mucoviscidose est de 17 ans, comme dans la population générale.

¹¹⁵ A. Cartault « Une puberté devenue presque normale », *Vaincre*, n° 156, mars 2018, p. 13.

d'une forte prévalence d'infection à HPV¹¹⁶, pouvant entraîner des lésions précancéreuses, voire un cancer du col de l'utérus. Chez les hommes, cette infection peut être responsable de la formation de condylomes sur le pénis, notamment chez les greffés dont le système immunitaire est fragilisé. Enfin, la question de la procréation n'est pas anodine quand on sait qu'il y a 50% de risque que l'enfant à naître ait la mucoviscidose dans le cas où le conjoint du patient est porteur sain !

C'est pourquoi VLM organise tous les deux ans depuis 2001, une rencontre pour tous les patients adultes atteints de mucoviscidose, accompagnés de leur conjoint, invités à réfléchir et à échanger sur leur vie de couple. Des ateliers y sont organisés sur différentes thématiques. La place des conjoints au sein de l'association a fait l'objet d'une réflexion spécifique en 2004. La cinquième Journée Couples a été ouverte aux patients vivant seuls. Le 22 février 2020, s'est déroulée au siège de l'association la « Journée Amour et Mucoviscidose ».

La question « Couple et mucoviscidose » a fait l'objet d'un dossier spécial dans la Revue « Vaincre »¹¹⁷, reprenant les sujets abordés lors des Journées Couples : les risques d'infections et autres désagréments liés à la maladie, allier séduction et maladie, à quel moment aborder la question de la maladie, vivre à deux avec la maladie au quotidien, être conjoint : l'acceptation de soi, une place à défendre, les entraves au plaisir, faire tenir le couple dans la durée, le projet d'enfant (avant ou après la greffe), etc.

Un autre dossier spécifique a récemment été publié dans la Lettre aux Adultes, relatif à la question bien particulière de l'assistance médicale à la procréation du côté des patients masculins greffés¹¹⁸. L'étiologie de l'infertilité (et de l'hypofertilité), le parcours de la prise en charge dans un centre d'AMP, l'étape discutée du spermogramme, la possibilité de naissance gémellaire... sont des points délicats à aborder, mais qu'on ne peut contourner à

¹¹⁶ HPV : *Human Papilloma Virus* (papillomavirus humain).

¹¹⁷ Département Qualité de Vie, « Couple et mucoviscidose, les secrets d'un ménage à trois », *Vaincre*, n° 156, mars 2018, p. 12-21.

¹¹⁸ L. Adjiman, A. Chargu « La PMA du côté des garçons greffés », *La Lettre aux Adultes*, n° 75, automne 2019, p. 9-15.

la légère... On peut aussi y lire un certain nombre de témoignages de patients. Sur le sujet de l'AMP, on peut noter la tenue d'un atelier dédié lors de la Rencontre Annuelle de 2018 à Rueil-Malmaison, et le témoignage de Nadège et David, qui ont fini par se tourner vers l'adoption¹¹⁹. La procréation ne s'arrêtant pas avec la naissance d'un enfant, il y a aussi toutes les questions liées à la parentalité, fort bien abordée par un certain nombre de patients muco adultes dans une autre Lettre aux Adultes à la fin de l'année 2016¹²⁰.

8.1.6 La Lettre aux Adultes

Revue trimestrielle¹²¹ écrite par et pour les patients adultes, son lancement s'est réalisé à la fin de l'année 1987, et le numéro 1 est paru en 1989, sous un format artisanal. Elle contient des dossiers d'actualité, des témoignages et des informations pratiques. Le Comité de Rédaction de la Lettre aux Adultes s'est mis en place en 1990, à la parution de l'exemplaire n° 2. En 2012, est lancée une étude de lectorat pour connaître les attentes des patients sur cette revue qui leur est consacrée. Certaines thématiques fortes sont abordées dans cette revue : « Vivre ailleurs » et « la dépression » (2013), le réentrainement à l'effort (2014), « la greffe dans tous ses états » (2015), « devenir parent » et « le diabète » (2016), « les médecines complémentaires » (2017). On peut aujourd'hui préciser que la Lettre aux Adultes, tirée à 3 000 exemplaires, est plutôt un recueil de témoignages de patients, avec quelques avis externes occasionnels. J'y ai puisé des renseignements de première main très précieux.

8.2 Les patients réunis en association prennent la parole sur certains sujets

8.2.1 Une nouvelle forme de démocratie sanitaire : l'empowerment des patients

Comme hypothèse de travail privilégiée dans le premier chapitre de ce travail, je supposais que VLM jouait bien son rôle d'acteur aux côtés des professionnels de la

¹¹⁹ Nadège (patiente), « Atelier PMA : comment j'ai choisi l'adoption », *La Lettre aux Adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 14-15.

¹²⁰ VLM, Dossier « On ne naît pas parent, on le devient », *La Lettre aux Adultes*, n° 69, hiver 2016, p. 7-40.

¹²¹ La fréquence de parution de la Lettre aux Adultes est passée de 4 à 2 numéros par an sous la direction de Clotilde Mallard, faute de rédacteurs bénévoles en mesure de traiter en détail une thématique précise, et suite à une réduction budgétaire sur décision du C.A.

transplantation, en misant sur l'engagement sans faille des patients et de leurs proches. Mais il s'agit à mon sens d'un engagement original, allant au-delà de la traditionnelle implication associative au sein du système de santé : la pratique de l'*empowerment* des patients, qui consiste en un processus dans lequel des individus et des groupes agissent pour gagner la maîtrise de leurs vies et pour acquérir un plus grand contrôle sur les décisions et les actions affectant leur santé. Leur estime de soi en est renforcée, leur sens critique, leur capacité de prise de décision et leur capacité d'action sont favorisées¹²². Avec ce nouveau modèle, même des personnes avec peu de capacités ou en situation de précarité sont considérées comme disposant de forces et de ressources.

8.2.1.1 La démarche ascendante de la recherche communautaire

L'*empowerment* des patients relève donc d'une véritable démarche ascendante, dans laquelle le savoir d'expérience devient un savoir d'expertise de la part du patient, qui sait de quoi il parle et d'où il parle ! On imagine donc un patient atteint de la mucoviscidose acteur de sa maladie, de ses soins, de sa qualité de vie... et de sa greffe ! Acteur certes, mais également intégré dans un modèle participatif et associatif, dans lequel cette « expertise expérientielle » est une évolution, peut-être même une révolution. Se posent alors plusieurs questions : le travail associatif face aux acteurs professionnels (chirurgiens, équipes médicales, paramédicaux, secteur social...) doit-il alors être maintenu, encouragé, développé, réorienté, ajusté ? Quelles améliorations peut-on apporter à cette collaboration entre personnes d'expertise et personnes d'expérience, afin d'apporter une qualité de vie et de soins supplémentaire aux patients atteints de mucoviscidose ?

D'un point de vue éthique, cette réflexion nous amène à envisager un nouveau modèle du « prendre soin de »¹²³ partagé entre plusieurs acteurs : l'expertise d'une part, l'expérience d'autre part... soit deux réalités différentes, mais complémentaires, à articuler ensemble, dans une synergie la plus efficace et harmonieuse possible, en vue du bien du

¹²² Il s'agit de l'une des définitions de l'*empowerment*, tirée de M.-H. Bacqué et C. Biewener, « *L'empowerment, une pratique émancipatrice* », collection Sciences-Humaines/Politique et Société, Paris, éditions de La Découverte, 2013.

¹²³ La terminologie anglaise paraît plus précise: *to take care (of)*...

patient, mais aussi du soignant et des équipes de recherche. Nous posons donc l'hypothèse que ce nouveau modèle a pu constituer l'option choisie par VLM en faveur du « *care* » réciproque entre patients/familles et soignants/chercheurs.

Des pionnières du partenariat entre chercheurs et patients, comme Joséphine Ocloo et Rachel Matthews, chercheuses en santé publique à l'*Imperial College* de Londres¹²⁴, décrivent bien les nouvelles pratiques en cours dans la recherche médicale actuelle, quand elles évoquent la question du partenariat entre patients et professionnels de santé : en lieu et place d'une pratique mettant en valeur exclusivement les soignants, chargés de dispenser leur savoir et leur expérience au chevet du malade, il est désormais proposé une démarche ascendante, expérimentant de nouvelles pratiques, dans lesquelles chacun doit trouver sa place et se sentir à l'aise. Quoique l'on puisse noter d'inévitables déséquilibres, on peut aussi y découvrir un partenariat équilibré, voire davantage : patients et soignants deviendraient non seulement des partenaires, mais des acteurs de la recherche ! En élargissant le cadre, on peut aussi en conclure que les associations de patients deviennent à leur tour des acteurs de la recherche...

8.2.1.2 Une vulnérabilité partagée : le *care* réciproque

On assiste donc peu à peu à l'adoption d'une nouvelle démarche éthique, du patient vers le soignant, pour devenir idéalement réciproque par la suite : davantage qu'un partenariat, modèle classique des associations de patients, le nouveau fonctionnement serait celui d'un monde de la santé où chacun joue son rôle propre, bien à sa place, mais toujours comme acteur. Serait donc révolu le modèle opposant le soignant « sachant » et le patient « subissant ». Les rapports entre médecins, chercheurs et patients changent de fait peu à peu. Cette révolution douce porte un nom : la médecine participative, qui peut aller jusqu'à imaginer le rôle actif de « patients-experts », voire de patients formateurs.¹²⁵ Visant à

¹²⁴ J. Ocloo, R. Matthews, « From tokenism to empowerment : progressing patient end public involvement in healthcare improvement », *British Medical Journal Quality Safety*, n° 25, 2016, p. 626-632.

¹²⁵ A ce titre, il est intéressant de noter, pour un certain nombre de pathologies, l'existence d'Universités des Patients à Marseille, Paris et Grenoble. De même, la mise en place d'un DIU (Diplôme Interuniversitaire » axé

impliquer davantage les patients dans leur parcours de santé, de la prévention jusqu'à la recherche biomédicale¹²⁶, en passant par la greffe pulmonaire, les changements s'appuient en particulier sur des nouvelles technologies en plein essor, comme, les objets connectés, la santé numérique, la télémédecine, les relations soignant/soigné dématérialisées... La vie associative vise à encourager cette implication des patients dans le parcours de santé, pas seulement comme groupe autonome, mais toujours aux côtés des professionnels.

L'avènement de l'*Evidence Based Medicine* (EBM) dans les années 1980 permet de retracer l'histoire des relations entre les praticiens et leurs malades. Celle-ci puise une part de ses origines dans l'impératif moral fondamental tel que défini par Emmanuel Kant : « Agis de telle sorte que tu traites l'humanité, aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre, toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen¹²⁷ ». Cet impératif catégorique souligne bien la finalité de l'action morale, en l'occurrence l'homme, mais il précise également la place d'autrui, égal à soi-même. On retrouve cette approche altruiste chez un philosophe de la fin du XX^e siècle, Jean-François Malherbe ; de l'impératif moral kantien, il a tiré, pour la pratique médicale, une injonction éthique qui paraît tout aussi fondamentale : « Agis en toute circonstance de façon à cultiver l'autonomie d'autrui, et la tienne se développera par surcroît¹²⁸ ». Selon lui, la médecine serait donc l'art de cultiver l'autonomie des hommes en prenant soin de leur corps. Si la médecine se doit de soigner le corps que nous avons (l'organisme), elle doit aussi prétendre traiter le corps que nous sommes (la personne), et sur ce plan-ci, soignant et patient se trouvent réunis dans une même destinée, celle d'assumer au travers des péripéties qui trament leurs existences respectives : leur solitude, leur finitude, leur incertitude. A partir de ces constats, Malherbe développe un modèle fondé sur l'autonomie et la réciprocité. Il tente d' « interpréter les phénomènes organiques au regard de l'histoire du

sur la mucoviscidose, initialement prévue pour l'année 2018, participait-il à ce mouvement des patients-experts.

¹²⁶ Ce que permet, entre autres, l'ETP (Education Thérapeutique du Patient), dont, au sein de Vaincre la Mucoviscidose, les groupes spécialisés GETHEM (Groupe Education Thérapeutique et Mucoviscidose) et GETTAM (Groupe Education Thérapeutique du Patient Transplanté Atteint de Mucoviscidose).

¹²⁷ E. Kant, *Fondements de la métaphysique des mœurs*, coll. Traductions, Paris, Hatier, 1963.

¹²⁸ J.-F., Malherbe, *Pour une éthique de la médecine*, coll. Essais en liberté, Paris, Larousse, 1987.

système de relations dans lequel sont insérés, non seulement la personne qui consulte, mais aussi la personne qui est consultée¹²⁹ ».

Ensuite, la base fondamentale revient à ce qu'il convient de nommer de nos jours le *care*, ou l'acte de prendre soin ; ceci dans une visée réciproque entre les parties en présence, telles que les présente Joan Tronto dans son ouvrage à propos du *care* :

Une activité caractéristique de l'espèce humaine qui inclut tout ce que nous faisons en vue de maintenir, de continuer ou de réparer notre monde de telle sorte que nous puissions y vivre aussi bien que possible. Ce monde inclut nos corps, nos individualités, et notre environnement, que nous cherchons à tisser ensemble dans un maillage complexe qui soutient nos vies... La pratique du care est un acte qui répare, mais aussi qui grandit, libère, autonomise, et même responsabilise l'autre... Il revient toujours [au patient] de manifester sa liberté et sa volonté¹³⁰.

De nombreuses autres études relatives au prendre soin ont actuellement cours, mais ne peuvent trouver place dans le présent travail. J'ai choisi de reprendre quelques idées-phares de Christian Léonard, présentées dans son ouvrage *Libérer et responsabiliser pour refonder la solidarité*. Il s'agit ici de réconcilier « la responsabilité et la solidarité, en revendiquant une réelle liberté pour tous ». De fait, liberté et responsabilité dans l'objectif du *care*, seraient intimement liées : « un patient qui deviendrait détenteur d'une vraie liberté, et donc susceptible d'endosser une vraie responsabilité, tant individuelle que collective... donner naissance à un individu libre, lucide, et responsable¹³¹. »

L'exercice du *care* consiste donc à « prendre soin de », sans qu'il ne soit d'emblée précisé qui en est le sujet principal. Pourtant, « les fragilités qui nous caractérisent tous et auxquelles nous ne pouvons imaginer échapper, même si des situations de 'force'

¹²⁹ F. Gold « Éthique de la relation médecin-patient », dans *Repères et situations éthiques en médecine*, coll. Sciences humaines et sociales, Paris, Ellipses, 1996.

¹³⁰ J. Tronto, *Un monde vulnérable. Pour une politique du care*, Editions de La Découverte, Paris, p.143, 2009.

¹³¹ C. Léonard, *Libérer et responsabiliser pour refonder la solidarité*, Presses Universitaires de Louvain, 2015, p. 190.

temporaire peuvent laisser penser le contraire, vont renforcer chez chacun une lucidité vigilante, une sollicitude totalement désintéressée, et une responsabilité pour soi et pour l'autre¹³². » On en vient donc à une pratique du *care* réciproque, s'exerçant bien sûr essentiellement du soignant (qui en demeure le sujet principal) vers le patient, mais aussi et d'une certaine façon, depuis le patient jusqu'au soignant. De fait, selon Christian Léonard, « le *care* n'est pas un outil de domination. Il ne place pas celui qui donne dans une position de supériorité... Il est gratuit et indispensable au tissage d'un lien unique entre les personnes¹³³. »

Christian Léonard, a eu l'occasion de présenter l'idée d' « un patient qui deviendrait détenteur d'une vraie liberté, et donc susceptible d'endosser une vraie responsabilité, tant individuelle que collective... [ce qui pourrait] donner naissance à un individu libre, lucide, et responsable¹³⁴. » Cette liberté, cette responsabilité, doit pouvoir s'exercer dans le monde du soin, du *care*, entre soignant et patient, mais également entre patient et soignant. Le seul vulnérable n'est pas le patient, il faut aussi tenir compte de la vulnérabilité du soignant, à laquelle le patient doit être sensibilisé. C'est « la prise de conscience d'une profonde vulnérabilité consubstantielle à une humanité partagée¹³⁵ ». En découle une forme de responsabilisation dynamique, co-construite par le soignant et le soigné au travers d'une pratique du *care* :

*Le patient peut alors choisir non seulement la manière d'envisager la maladie, mais aussi d'envisager l'option thérapeutique qui lui correspond. Il ne s'agira pas nécessairement d'une option correspondant à l'évidence médicale, pas plus nécessairement à un choix imposé par les conventions sociales, mais d'un choix qui a trouvé naissance dans une introspection personnelle rendue possible par l'attitude de respect du soignant.*¹³⁶

¹³² *Ibidem*, p. 192.

¹³³ *Ibidem*, p. 204.

¹³⁴ *Ibidem*, p. 190.

¹³⁵ *Ibidem.*, p. 192.

¹³⁶ *Ibidem.*, p. 206.

La vulnérabilité native partagée appelle la pratique du *care* réciproque dans un double mouvement patient-soignant et soignant-patient. La prise de conscience de ce que l'on est, de sa propre vulnérabilité appelle aussi celle d'autrui, ce qui doit permettre une plus grande lucidité vis-à-vis de soi-même, des autres et du monde. « Loin d'être une source d'anxiété, nous pensons que la conscientisation de nos vulnérabilités est une porte ouverte à l'empathie et à la responsabilité pour autrui¹³⁷. » Nous ne sommes pas loin de la pensée de Paul Ricœur, qui déclarait : « Le lieu de la fragilité, c'est la responsabilité de chaque citoyen. Il faut qu'il sache que la grande cité est fragile, qu'elle repose sur un lien horizontal constitutif du vouloir-vivre ensemble¹³⁸. » Qu'il s'agisse du patient ou du soignant, le lâcher-prise est une attitude partagée, qui consiste à renoncer à ce que l'on pensait être le mieux, pour satisfaire un conditionnement familial ou sociétal. Ainsi le traduit Bertrand Vergely : « C'est en renonçant à lui-même que l'homme accède à sa liberté ontologique¹³⁹. »

Il me paraît enfin intéressant de citer quelques interventions du colloque franco-québécois de Cerisy en juin 2010 : « Prendre soin : savoirs, pratiques, nouvelles perspectives »¹⁴⁰. Des philosophes, des chercheurs dans le domaine de la santé et des sciences humaines, des prospectivistes, des praticiens, ainsi que des experts en politiques publiques se sont intéressés à l'évolution du « prendre soin » ainsi qu'aux savoirs qui le composent et le redéfinissent. Il y est dit que l'acte de prendre soin est sans doute l'un des plus vieux gestes effectué envers l'autre. Avec lui, l'altérité et l'identité interagissent et se transforment chez le soigné comme chez le soignant. Au-delà de la santé et du bien-être, la question du prendre soin permet d'appréhender une variété de situations allant des actes les plus ponctuels aux enjeux éthiques, politiques et prospectifs les plus vastes puisqu'ils peuvent même concerner les risques écologiques pesant sur la planète. Le propos du colloque est principalement tourné vers les soins infirmiers, mais le débat reste ouvert à d'autres pans de la santé, et aussi de la société. Les actes retracent la philosophie et

¹³⁷ *Ibidem.*, p. 199.

¹³⁸ P. Ricœur « Responsabilité et fragilité », *Cahiers d'Éthique Sociale et Politique*, 2003, p.77.

¹³⁹ B. Vergely, H. Atlan, *Sommes-nous libres ?*, coll. Controverses, Paris, Salvator, 2012, p. 95.

l'éthique du prendre soin, puis les questions de culture, de genre et de politique, et enfin celles liées à l'institutionnalisation et à la réglementation au sein de systèmes de santé (Par ex. : les questions de procédure, de réduction des coûts, de rapport sécurité/qualité, de management des soins). Déjà en préambule, Frédéric Worms alertait les participants que « le soin doit tenir ensemble deux dimensions, n'être pas seulement un secours négatif mais une création positive... même si la priorité technique et éthique doit rester à l'évitement des maux... et soignant non seulement quelque chose mais quelqu'un, et le constituant par-là même comme un individu et comme un sujet¹⁴¹. » On retrouve là un thème majeur de l'éthique et des politiques contemporaines du *care* : « un étrange renversement par lequel la vulnérabilité se transforme en domination, et le soin en service sinon en servitude¹⁴² ». Et c'est ainsi que « les soins seraient deux fois réparateurs et créateurs, non seulement du soigné, mais aussi du soignant lui-même¹⁴³. » Voici donc une belle définition du *care* participatif ! Et cette participation est appelée à s'étendre « à toute chose vulnérable dont la destruction relèverait de notre responsabilité, ou même seulement dont la protection relèverait de nos capacités¹⁴⁴. » En concluant son propos, Frédéric Worms reprend la formule bergsonienne : « Le soin n'est pas un supplément d'âme »¹⁴⁵, car pour lui, « le soin n'est pas seulement soin du corps, mais aussi de l'âme... Et en ce sens, le soin de l'âme, ce n'est rien d'autre que le soin du corps, des hommes et du monde... Le soin donne sens à la fois à ce qui est soigné et à celui qui soigne¹⁴⁶. »

¹⁴⁰ V. Chagnon, C. Dallaire, C. Espinasse, E. Heurgon, *Prendre soin : savoir, pratiques, nouvelles perspectives*, Hermann Editeurs, 2013.

¹⁴¹ F. Worms « Le soin comme orientation éthique et politique dans le moment présent », V. dans Chagnon et al. *Prendre soin : savoir, pratiques, nouvelles perspectives*, Hermann Editeurs, 2013, p. 9.

¹⁴² J. Tronto, *Un monde vulnérable : pour une politique du care*, La Découverte, Paris, 2009, p. 169.

¹⁴³ F. Worms « Le soin comme orientation éthique... », *Op. Cit.*, p. 16.

¹⁴⁴ H. Jonas, *Le principe responsabilité*, Paris, Bibliothèque Rivages, 1979, p. 129.

¹⁴⁵ H. Bergson, *Les deux sources de la morale et de la religion*, 1932.

¹⁴⁶ F. Worms, *Op. Cit.*, p. 17.

8.2.2 L'éducation thérapeutique en mucoviscidose

Le GETHEM¹⁴⁷ a été créé en 2006 sous l'égide de VLM, du CRCM de Nantes et de la SFM (Société Française de Mucoviscidose), afin de promouvoir et favoriser l'ETP, en concevant et en diffusant des outils et des supports en matière de traitement adaptés aux besoins des patients et en fonction des tranches d'âge. Parallèlement, de 2008 à 2016, le groupe de travail GETTAM¹⁴⁸ a cherché à structurer un programme complet d'éducation thérapeutique, spécifique à la transplantation, de la préparation jusqu'à la post-greffe, principalement dans le cadre de deux projets de recherche.

En 2017, les deux structures GETHEM et GETTAM ont fusionné, il n'y a dorénavant qu'un seul groupe national de travail pour l'éducation thérapeutique : le GETHEM. Il est constitué de patients, de parents de patients et de professionnels (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciennes, assistantes sociales), issus aussi bien de CRCM adultes et pédiatriques que de centres de transplantation. VLM est représentée au GETHEM par la directrice du département médical et/ou par une infirmière. VLM soutient la structure par le remboursement des frais de transport des participants, l'organisation logistique des réunions, la prise en charge du déjeuner, la coordination du travail d'édition des outils pédagogiques, leur impression et l'envoi dans les CRCM et centres de transplantation. Le groupe de travail se réunit trimestriellement, et rassemblant entre 30 et 40 personnes, la plupart du temps à Paris et en visio-conférence.

Pratiquement, les groupes de travail du GETHEM permettent de présenter des outils thérapeutiques qu'il a conçus pour les mettre à la disposition des patients¹⁴⁹. « L'objectif est de donner une place centrale au patient car c'est lui qui connaît et appréhende le mieux son quotidien avec la maladie » peut-on lire sur le site web du GETHEM¹⁵⁰. Et de même, « le rôle des parents/patients est essentiel pour une relecture critique de ce que les

¹⁴⁷ Groupe Education Thérapeutique Et Mucoviscidose.

¹⁴⁸ Groupe Education Thérapeutique du patient Transplanté Atteint de Mucoviscidose. Ce groupe poursuivait des objectifs plus spécifiques à la transplantation que ceux du GETHEM.

¹⁴⁹ A noter que, originellement, l'ETP devait servir également à la formation et à l'implication des soignants !

¹⁵⁰ Voir le site web du GETHEM : [En ligne] <<https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr>>, (consulté le 2 mars 2020).

professionnels proposent en éducation thérapeutique, pour donner leur vision des situations, pour témoigner de leur expérience de vécu avec la maladie, pour nous aider à aller vers ce qui peut les aider, donc pour construire ensemble les différents documents. »

Les objectifs spécifiques du GETHEM sont :

- d'élaborer et diffuser le référentiel de compétences pour les adultes, pour les enfants en fonction du parcours scolaire et pour les patients transplantés ;
- de créer, tester et valider les conducteurs de séances¹⁵¹ et les outils pédagogiques¹⁵² ;
- de partager des expériences ;
- de conduire des projets de recherche dans le champ de l'éducation thérapeutique ;
- et de participer à l'animation de journées nationales ou régionales, aux congrès nationaux, européens et américains.

Diverses thématiques sont étudiées, selon les âges et les situations de chacun :

- Groupe enfants : programme d'ETP « Respiratoire » des enfants âgés de 6 à 10 ans ; un nouveau thème était prévu pour juin 2019, sans concrétisation connue pour l'heure.
- Groupe adultes : modalités d'information vis-à-vis de la transplantation, avec élaboration de plusieurs documents : livret sur les connaissances de base à avoir sur la greffe, brochure d'information générale à destination des patients et parents, notes d'information et de consentement pour les patients (mineurs ou majeurs). Les modalités d'information quant à la greffe ont fait l'objet d'un atelier spécifique lors des Entretiens de la Mucoviscidose de Rennes en avril 2019, avec une présentation du projet « ModInfoGrefe » élaboré par la GETHEM. Un nouveau thème de réflexion est élaboré autour de la thématique « désir d'enfant, grossesse » depuis le 21 mars 2019.

¹⁵¹ Les conducteurs sont des outils d'aide au déroulement des séances d'ETP, avec les objectifs d'apprentissage.

¹⁵² Ainsi, le projet du livret « B A BA sur la transplantation », actuellement en cours de rédaction, afin que tous les professionnels aient les mêmes connaissances de base sur la transplantation.

- Groupe transplantés : les 99 questions de la vie quotidienne (avec consensus sur les réponses à apporter aux questions posées par les patients) jusqu'en décembre 2018. Depuis, travail sur la prise des traitements en cas de voyage avec décalage horaire et sur l'outil « Des mots pour le dire » version patients greffés.
- Un nouveau groupe pour les enfants de futurs patients transplantés, depuis la fin 2018.

Les deux groupes suivants ont existé jusqu'en 2018, et ne semblent plus activés actuellement :

- Groupe psychologues et travailleurs sociaux : place de l'assistant social et du psychologue dans le parcours de greffe pulmonaire.
- Groupe professionnels : charte éthique des programmes d'ETP, charte de confidentialité pour les intervenants des programmes d'ETP.

A noter que l'ETP en mucoviscidose n'est pas l'exclusivité du GETHEM, elle est aussi développée au sein des établissements hospitaliers. Ainsi au CHU de Nantes, où les programmes d'ETP sont même encadrés par une « charte éthique » que j'ai pu étudier ; elle aborde les questions d'équité, de liberté de choix, d'autonomie, de prise en charge et de respect de la personne, de confidentialité des informations sur le patient, et de transparence sur l'usage des données individuelles. Cette éducation thérapeutique répond aux critères qualité de la HAS-INPES 2007¹⁵³. Cette charte permet d'asseoir les bases d'un partenariat de qualité entre la famille et le CRCM.

8.2.3 Le patient-expert en mucoviscidose

La dynamique du patient-expert n'est pas promue officiellement par VLM, le terme « expert » rebutant les instances médicales et scientifiques, aussi bien au sein du Conseil Médical de la Mucoviscidose que dans la Filière Maladies Rares Muco-CFTR. Pour faire bref, n'est expert que celui qui peut faire montre d'une expertise validée par un diplôme en bonne et due forme, ce qui est rarement le cas d'un patient... En écrivant ces lignes, je me

¹⁰⁸ INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, créé en 2002, et dissous en 2016 pour devenir Santé Publique France.

rends compte que je pourrais être suspecté d'incohérence, car, tout en étant porteur de plusieurs pathologies invalidantes, j'ai malgré tout pu acquérir des compétences sanctionnées par un certain nombre de diplômes ! Je pense avoir le droit de me considérer apte à exercer une forme d'expertise officielle certes, mais également « expérientielle ». C'est la raison pour laquelle je suis amené à défendre avec précaution la posture du patient-expert¹⁵⁴.

Néanmoins, au Conseil des Patients de VLM, s'est développée une terminologie originale sur le sujet, celle du « patient-compagnon », au sens du « patient qui accompagne d'autres patients ». Le Département Scientifique a emboité le pas en créant en 2019 un groupe de travail autour de cette nouvelle appellation, en y intégrant quatre membres du Conseil des Patients, dont deux greffés. En raison de l'évolution sanitaire globale actuelle, et de l'avènement récent de ce groupe de travail, sa communication est pour l'heure limitée, et la question du patient-compagnon en muco ne revêt aucun caractère officiel.

La genèse de cette appellation provient d'une proposition de l'ARS Aquitaine, qui a choisi de mener une expérimentation sur les années 2018 à 2022, en proposant à certains patients porteurs de maladies rares, de suivre une formation de 40 heures sur six mois pour devenir patient-compagnon. Ils interviennent seulement à la demande de patients tiers, pour traiter surtout les questions relatives à la qualité de vie et aux procédures administratives. Ils sont recrutés et rémunérés sur les budgets de l'ARS, et ce projet de pair-aidance est encouragé par l'Alliance-Maladies-Rares.

Selon certains de ses détracteurs, cette notion de compagnonnage pourrait minorer très fortement, du fait du choix du terme et du contenu de la formation, les qualifications du patient, ainsi que le rôle de celui-ci au sein des services hospitaliers ou des instances officielles de santé. A contrario, ses promoteurs y voient une façon d'éviter l'ingérence de patients « au-dessus de la mêlée »... Il me semble que ce projet est assez novateur pour être suivi avec bienveillance et intérêt.

¹⁵⁴ Voir dans le troisième chapitre, le paragraphe 5.3.6.

Au plan international, la reconnaissance du patient-expert en mucoviscidose semble acquérir ses lettres de noblesse. Ainsi, lors de la 42^{ème} conférence annuelle de l'ECFS à Liverpool, les représentants des associations de patients ont pu assister à un atelier portant sur la formation du patient-expert ! Parmi les sujets abordés, on peut noter la mise en place des *Patient Reported Outcome Measures* (PROM) et des *Clinical Related Outcome Measures* (CROM), des outils destinés à mesurer la perception que le patient a de la maladie et de son traitement. Ces dispositifs pourraient être considérés comme un déterminant majeur du paiement futur des soins à la valeur des prises en charge. Cela signifie, selon le Pr. Christophe Pison, que « la médecine du XXI^e siècle doit impérativement renforcer le partenariat entre les patients et leurs aidants pour des motifs tant éthiques qu'économiques, alors que notre système de santé est davantage gouverné par l'offre que par les besoins des individus et/ou d'un territoire¹⁵⁵. » De fait, le ressenti du patient est un élément essentiel pour l'évaluation d'un traitement en cours de développement, au-delà des mesures cliniques classiques. Un travail important est en cours au sein de l'ECFS-CTN, impliquant patients et proches, afin de collecter des mesures pertinentes et utilisables dans le cadre d'essais cliniques¹⁵⁶.

8.2.4 Tenir compte des connaissances des patients

8.2.4.1 La décision médicale partagée (DMP) dans la mucoviscidose

La mucoviscidose fait partie des nombreuses maladies chroniques, dans lesquelles les patients connaissent bien leurs symptômes et leurs traitements, et où ils savent ce qui leur fait du bien ou pas... « Les médecins spécialisés sont habitués et sensibles à partager avec les patients, leur famille ou encore les associations de malades. Il y a déjà une culture d'échanges¹⁵⁷ », rappelle Isabelle Durieu, présidente de la SFM. Il existe de nombreuses situations pour lesquelles il n'y a pas de consensus clair, et où des choix thérapeutiques sont possibles. C'est le cas pour le traitement du diabète lié à la mucoviscidose, pour la pose

¹⁵⁵ C. Pison, réunion de travail du 22 mars 2021 en visio-conférence.

¹⁵⁶ Département Recherche, « Le patient : sujet et acteur de la Conférence européenne organisée par l'ECFS », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 26.

¹⁵⁷ I. Durieu « Dossier Patients et médecins : décidons ensemble ! », *Vaincre*, n° 155, décembre 2017, p. 23.

d'une chambre implantable, pour la mise en œuvre d'un suivi psychologique, pour la décision d'une greffe, ou pour l'orientation d'une patiente vers un centre de PMA. La mucoviscidose est donc une maladie qui se prête à la décision médicale partagée (DMP). « La décision médicale partagée, c'est le temps de la réflexion et du compromis », souligne le Dr. Dominique Hubert, pneumologue au CRCM de Paris-Cochin :

Il existe des situations dans lesquelles le choix des traitements ou du moment de leur initiation doit se faire avec le patient, par exemple en cas d'oxygénothérapie, d'antibiothérapie en IV, ou encore de diabète. Il m'est arrivé que des patients ne veuillent pas de cure d'antibiotiques en IV, et de leur proposer un traitement alternatif avec aérosolthérapie et par voie orale, en leur demandant de me recontacter en cas d'aggravation.

Parmi les membres de VLM, on s'interroge quant aux choix pris dans l'éventualité d'une greffe pulmonaire :

Si cela tourne mal, comment le patient, son entourage, peuvent-ils vivre avec ces conséquences, sachant qu'il a participé lui-même à la décision, et qu'on ne revient pas en arrière ? Le poids de la responsabilité peut virer en sentiment de culpabilité. N'a-t-on pas trop poussé (l'association, la famille, l'entourage du patient...) dans un sens ou dans l'autre ?¹⁵⁸

Malgré ces possibilités, les outils d'aide à la DMP sont rares dans le domaine de la mucoviscidose. Il convient néanmoins de signaler l'outil de Gaudens Acakpo, médecin généraliste et étudiant en master de santé publique à l'Université Lyon 1 ; il contribue à la prise en charge du diabète, et il est actuellement en voie de développement, ce qui peut intéresser les 35% des patients muco atteints de diabète¹⁵⁹. A partir d'un document papier

¹⁵⁸ E. Le Poulennec, courriel du 3 août 2020.

¹⁵⁹ Registre Français de la Mucoviscidose, données 2015.

de cinq pages présentant les options possibles, leurs avantages et inconvénients respectifs, le médecin et le patient peuvent plus facilement prendre une décision commune¹⁶⁰.

Afin de favoriser les pratiques de DMP dans la communauté muco, la SFM s'engage elle aussi. Sa présidente, Isabelle Durieu, déclare :

Nous avons lancé des chantiers pour améliorer la prise de DMP en l'intégrant dans le plan d'action de la filière Muco-CFTR... Nous envisageons de former les soignants intéressés et de développer des outils spécifiques. Le GETHEM s'y implique et nous encadrons un étudiant en master pour développer l'outil d'aide à la décision dans le diabète de la mucoviscidose¹⁶¹... Il y aura aussi un atelier à ce sujet au cours des JFM de Lyon en avril 2018¹⁶².

C'est donc en collaboration avec le GETHEM et la SFM que l'association s'implique dans le processus de décision médicale partagée.

8.2.4.2 Le groupe « Patients et proches pour la Recherche en Mucoviscidose »

A côté de la DMP, qui concerne plus spécialement le colloque singulier entre le médecin et son patient, VLM a choisi d'agir à partir de 2017 sur un plan plus associatif. La première orientation du Plan Stratégique « Cap 2020 » reconnaît que de nombreux patients (et parents) disposent de très bonnes connaissances scientifiques. L'association souhaite donc favoriser l'expression de ceux-ci, en les encourageant pleinement dans les actions de recherche. Composé de patients et de proches ayant une formation scientifique ou un intérêt marqué pour la recherche, le groupe « Patients et Proches pour la Recherche en Mucoviscidose » a été mis en place à la fin 2017 sous l'égide du département scientifique de VLM. Il semble que ses participants aient été sollicités discrètement, et non sur la base d'un appel à candidature. Outre les connaissances scientifiques indispensables, les membres

¹⁶⁰ G. Acakpo, « Un futur outil d'aide à la décision dans le diabète de la mucoviscidose », *Vaincre*, n° 155, décembre 2017, p. 24.

¹⁶¹ Il s'agit bien-sûr de Gaudens Acakpo, cité plus haut.

¹⁶² I. Durieu « La décision médicale partagée : continuer à faire bouger les lignes ! », *Vaincre*, n° 155, décembre 2017, p. 25.

du groupe doivent maîtriser l'anglais couramment. C'est donc sous la forme de la veille scientifique que le groupe fonctionne, en sélectionnant et traduisant en français les articles tirés des revues internationales¹⁶³. Il a d'ailleurs contribué en 2018 à la réalisation d'une brochure accessible sur la thématique des essais cliniques, qui a été diffusée à partir de juin 2019¹⁶⁴. Parallèlement, une FAQ (foire aux questions) sur le même thème a été postée sur le site web associatif. A titre personnel, j'ai pu fournir à la délégation Rhône-Ain-Loire une revue de presse traduite de l'anglais en français, tirée de la lecture d'articles dans des revues internationales.

8.2.4.3 Les patients-chercheurs

Plusieurs patients dotés d'une formation scientifique sont désormais invités à des colloques ou des congrès internationaux, comme Audrey Chansard, patiente muco d'une trentaine d'années et ingénieure de recherche au CNRS, qui a participé :

- À la rencontre patients-chercheurs du 19 février 2018, au siège de l'association ; son avis sur cette journée est intéressant à retenir : « Pour les chercheurs, se confronter aux patients peut être aussi un exercice compliqué, car cela entraîne une prise de conscience de l'importance de leur travail pour les patients qui sont en attente de traitements¹⁶⁵. »
- Au colloque français des jeunes chercheurs, qui s'est déroulé le lendemain à l'Institut Pasteur à Paris ; dans ce cadre, des étudiants en thèse ou en post-doctorat sont venus présenter leurs travaux auprès de leurs pairs, et chaque session était animée par un patient travaillant dans la recherche et par un chercheur. Audrey y fut choisie comme modératrice de la session « Patients au cœur de la recherche », et fit partie du jury pour l'attribution du prix Michel Chignard en vue du choix des meilleures présentations (oral ou posters).

¹⁶³ A titre d'exemple, la traduction en français d'un article d'une équipe américano-israélienne : « Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis », parue dans *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 16, n° 1, janvier 2017.

¹⁶⁴ VLM et Groupe Ressources Patients et Proches pour la Recherche, *Etudes cliniques : des réponses à vos questions*, brochure associative, 2019.

¹⁶⁵ A. Chansard « J'ai été modératrice et j'ai fait partie d'un jury », *Vaincre*, n° 157, juin août 2018, p. 24.

- À l'assemblée générale de *CF Europe*¹⁶⁶ et au congrès de l'ECFS¹⁶⁷ à Belgrade du 6 au 9 juin 2018. Elle a assisté, entre autres à une session traitant de la relation entre l'équipe médicale et les patients/parents de patients.

Audrey est également membre du Bureau des Etudes Cliniques de l'association, impliqué dans le processus de sélection des projets de recherche dans le cadre de l'appel à projets annuel. Elle participe aussi aux travaux du *Community Advisory Board*, créé en 2017 par *CF-Europe* avec un groupe de patients européens amené à donner un avis sur les questions de recherche posées par les laboratoires pharmaceutiques.

Depuis 2016, *CF Europe* récompense l'action de mobilisation d'un de ses membres, et ce fut une patiente qui a été choisie en 2018, Ulrike Pypops, en reconnaissance de son fort engagement au sein de l'association belge, et aussi au niveau européen.

Jessica Maetz a participé quant à elle au premier congrès international dédié aux professionnels de santé en charge des patients adultes, organisé les 5 et 6 septembre 2019 à Milan. Elle y était invitée à témoigner des problématiques du patient adulte, en tant que mère de 37 ans : le quotidien et les difficultés liées à la maladie, le travail professionnel, la vie de famille, les passions... Elle n'est pas chercheuse en sciences à proprement parler, mais elle a poursuivi de brillantes études supérieures qui l'ont menée à Londres, puis à Madrid. Elle a donc acquis un regard aiguisé sur la maladie qui la touche et elle sait en parler avec les mots d'une universitaire et d'une patiente-experte, Elle a publié elle-même son autobiographie à plusieurs voix dans un livre récent¹⁶⁸.

8.2.5 Protocoles médicaux versus médecine personnalisée

Dans un souci d'harmoniser les pratiques, la transplantation pulmonaire a dû, comme beaucoup d'autres interventions chirurgicales, passer entre les fourches caudines d'un cahier des charges établissant des protocoles, voire un protocole unique, pour éviter la

¹⁶⁶ Fédération européenne des organisations de patients, dont "Vaincre la Mucoviscidose" est membre.

¹⁶⁷ European Cystic Fibrosis Society, dont la présidente est le Pr. Isabelle FAJAC, du CRCM de Paris-Cochin.

¹⁶⁸ J. Maetz, *Moins de souffle, plus de vie, mon combat contre la mucoviscidose*, publication à compte d'auteur, 2014.

dispersion des pratiques et pour unifier les processus engagés. Ceux-ci semblent uniformément appliqués sur le territoire français.

8.2.5.1 Le développement de la médecine personnalisée

Face à ce désir de rassembler en une seule forme de praxis opérationnelle, les tendances de la médecine actuelle proposent une médecine plus personnalisée, au plus proche des besoins et des caractéristiques de chaque patient, ce qui entraîne inévitablement un changement de paradigme : au respect du protocole institué pour tous, semble se substituer une approche individuelle, plus attentive à la personnalité du patient, et à la façon dont se présente sa greffe. La médecine personnalisée, qui se doit de tenir compte des risques individuels, procède par approches ciblées, et elle s'insère dans ce que l'on appelle aujourd'hui « la médecine 4P » : prédictive, préventive, personnalisée et participative. La médecine personnalisée, basée sur le développement des risques,

telle qu'elle est établie dans plusieurs documents produits par les institutions européennes ou nord-américaines, se réfère à la capacité donnée par les outils de la génomique à choisir un traitement pour un malade donné en fonction de ses caractéristiques individuelles. C'est la possibilité de classer chaque malade dans une sous-population qui diffère par sa susceptibilité à une maladie particulière ou par sa réponse à un traitement donné, ce qui représente une aide au choix du médicament. De façon plus récente apparaît la notion de médecine de précision, plus ambitieuse, englobant à la fois le traitement et la prévention de la maladie, à partir de la prise en compte des variétés individuelles au plan génétique, environnemental et des styles de vie de chaque patient¹⁶⁹.

La médecine personnalisée est prédictive dans la mesure où elle considère que chaque individu présente un risque différent de développer une maladie (et une réaction différente à un traitement), indépendamment du poids des facteurs environnementaux. Ainsi, les objectifs de la médecine prédictive seraient d'identifier les états pathologiques aux stades

¹⁶⁹ P. Tambourin, *Les grands défis à relever en France : la médecine personnalisée*, dossier de presse, Génopôle d'Evry, 2015.

les plus précoces, afin d'organiser la prévention et le traitement. Cette médecine personnalisée et prédictive doit également assurer et développer la prévention du risque, une fois ce dernier ayant été identifié. Et pour ce faire, la participation des patients est indispensable afin de garantir une prévention et un traitement les plus efficaces possibles. On remarque cette participation des patients dans le cadre de l'administration des médicaments anti-rejets : certains spécialistes recommandent une prise à jeun, d'autres pendant les repas ; ces prescriptions différentes peuvent entraîner de nombreuses discussions, parfois houleuses, entre patients. La cohorte COLT est aussi un exemple d'application de la médecine 4P, dans la mesure où, selon son promoteur le Pr. Antoine Magnan, elle cherche les facteurs prédictifs de dysfonction chronique du greffon¹⁷⁰.

8.2.5.2 Application de la médecine personnalisée avec les gènes modificateurs

Il est vrai que le Kalydeco® est témoin d'une recherche de traitement contre la mucoviscidose qui s'oriente vers une médecine personnalisée et préventive à mettre en place dès le plus jeune âge, pour tenter d'éviter l'apparition des symptômes précoces de la maladie. De fait, il est disponible pour les patients de 2 ans et plus, pesant moins de 25kg, et porteurs d'une mutation *gating*¹⁷¹ depuis mars 2017. Une extension de l'AMM concernant ce produit a aussi été décidée pour les patients de plus de 18 ans, porteurs de la mutation R117H. Ce sont donc des indications bien ciblées personnalisées (et préventives pour les plus jeunes).

Cependant, l'étude très récente des gènes modificateurs de la mucoviscidose permet une mise en évidence de ceux qui modulent la sévérité des atteintes des différents organes, étape fondamentale vers une médecine personnalisée. Il s'agit de variants génétiques, situés en dehors du locus CFTR dans l'expression phénotypique de la pathologie. L'identification de ces gènes doit permettre une prise en charge plus adaptée afin de ralentir la progression de la maladie, en repérant dès les premiers mois de vie, les patients à risque de développer

¹⁷⁰ A. Magnan « La dysfonction chronique du greffon à la lumière de COLT et de SYSCLAD », DHU Médecine Personnalisée des maladies chroniques, Institut du Thorax de Nantes, Inserm 1087/CNRS 6291, présentation PPT à la journée « Transplantation et Mucoviscidose » du 16 novembre 2016, slide n° 5.

¹⁷¹ Mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR.

une forme sévère de la pathologie grâce au dépistage néonatal¹⁷². Par exemple, très récemment, un gène associé à l'atteinte du foie dans la mucoviscidose a été identifié¹⁷³. L'étude, cofinancée par VLM, a été menée par des équipes hospitalo-universitaires de Sorbonne-Université et de l'AP-HP, au centre de recherche Saint-Antoine (Inserm U938) et à l'Institut Pierre-Louis (Inserm 1136).

De fait, les thérapies individualisées existantes ciblent certaines mutations du gène CFTR, et les patients y répondent de manière variable. La médecine personnalisée prend en compte la nature des mutations présentes chez le patient, ce qui limite l'utilisation de rats *knock-out*¹⁷⁴ en laboratoire. Ce nouveau modèle de rat possède la mutation présente au moins en un exemplaire chez près de 80% des patients en France¹⁷⁵. Un autre projet vise à identifier et valider des marqueurs moléculaires capables de prédire l'évolution de la maladie. Ceux-ci pourraient ainsi être utilisés dans la mise en place de traitements mieux adaptés, en vue d'une médecine personnalisée.

8.2.6 La lourdeur des traitements prise en compte

La lourdeur des traitements de la mucoviscidose semble peser de plus en plus sur le quotidien des patients. Ce sujet a été abordé la première fois dans une enquête de la James Lind Alliance auprès des patients et des familles en 2016, et il a été de nouveau mis en lumière lors la 42^{ème} conférence annuelle de l'ECFS à Liverpool en juin 2019, au cours

¹⁷² H. Corvol et al, « Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose », *Archives de Pédiatrie*, vol. 13, n° 1, 2006, p. 57-63.

H. Corvol, I. Durieu, A. Clément, La Newsletter des « gènes modificateurs dans la mucoviscidose », n° 11, avril 2018.

¹⁷³ H. Corvol, A. Clément, P.-Y. Boelle, « Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients », *Hepatology*, vol. 69, n° 4, juillet 2018, p. 1648-1656.

¹⁷⁴ Les rats *knockout* sont génétiquement modifiés avec un seul gène désactivé par une mutation ciblée (piégeage de gènes) et sont utilisés pour la recherche universitaire et pharmaceutique. Ils peuvent imiter les maladies humaines et ils sont des outils importants pour étudier la fonction des gènes (génomique fonctionnelle) et pour la découverte et le développement des médicaments.

¹⁷⁵ C.-H. Cottart « Caractérisation phénotypique d'un modèle de mucoviscidose chez le rat F508del à l'état homozygote dans le gène CFTR » 8 août 2019 [en ligne] <www.vaincrelamuco.org>, (consulté le 21 février 2020).

d'une session plénière dédiée. Il y a été souligné l'importance de se diriger vers une réduction du poids des thérapeutiques, pour améliorer la qualité de vie des patients. Des efforts restent à faire pour prendre en compte les questions prioritaires des patients, ainsi que leur point de vue sur l'efficacité des nouvelles solutions thérapeutiques. Or, l'observance thérapeutique, liée à la bonne relation patient/prescripteur, constitue l'une des clés de la réussite du traitement.

8.2.7 L'anticipation des données quantitatives

Les patients considèrent que l'on n'anticipe pas assez l'augmentation du nombre de naissances et de diagnostics, celle de la durée de vie, du nombre d'adultes muco, et parmi eux, les patients greffés... Cette anticipation, qui pourrait être quelque peu défailante, permettrait de prévoir les structures d'accueil (nombre de lits d'hôpital...), la spécialisation du personnel, l'orientation vers des médecins gériatres connaisseurs en mucoviscidose, la prise en compte des droits sociaux, la tarification de la Sécurité Sociale, le financement des services, et le coût médico-social à attendre.

Le Pr. Gilles Rault a été le lanceur d'alerte sur l'évolution démographique réelle de la population muco en France. Elle se base sur des résultats épidémiologiques¹⁷⁶ obtenus dans une région impactée plus largement que la moyenne par la mucoviscidose : le Nord-Finistère¹⁷⁷, où le Pr. Rault est responsable du CRCM de Roscoff. Avec la collaboration du Pr. André Chaventré, directeur du laboratoire d'anthropologie génétique à l'INED, il a dressé les arbres généalogiques des patients muco suivis à Roscoff en s'appuyant sur leur dossier médical personnel¹⁷⁸. La Bretagne est une des premières régions à avoir institué, en 1988, le dépistage néonatal systématique, justement au vu de ces études épidémiologiques. L'intérêt de ce dépistage permet une possibilité de diagnostic précoce, un bénéfice thérapeutique présumé du fait de la rapidité de la prise en charge et de son organisation, une

¹⁷⁶ J. Feingold et al. « Fréquence de la fibrose kystique du pancréas en France », *Annales de génétique*, n° 17, 1974, p. 257-259.

¹⁷⁷ V. Scotet, *Epidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Bretagne*, thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé (dir. C. Férec), soutenue à Brest en 2001.

¹⁷⁸ M. de Braekelleer « Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens », *Molecular Human Reproduction*, n° 2, 1996, p. 669-677.

proposition de dépistage anténatal, etc. Cette opération a suscité l'intérêt des patients finistériens et de leurs familles, qui ont largement encouragé sa mise en place, malgré l'absence de consensus entre les experts. Cette expérience a largement contribué à l'extension et à la généralisation du dépistage néonatal systématique en France, à partir de 2002 ; il semble donc que la voix des patients, largement portée par des médecins comme Gilles Rault et Claude Férec, et encouragée par les responsables associatifs bretons, ait permis de mettre en avant des particularités régionales quant à la fréquence et à la répartition des principales mutations du gène CFTR¹⁷⁹. Comme l'écrit joliment la sociologue et biologiste Joëlle Vailly, cette aventure avait « la vie des patients comme enjeu, leur souffrance comme signe, et le gène comme vecteur¹⁸⁰. » Dans son article, l'auteure « met en avant le fait que « les comptes » des cas de mucoviscidose ont joué un rôle important dans la construction de « l'idée » de la mucoviscidose chez les bretons et dans la justification du dépistage néonatal. Autrement dit, les données chiffrées ont joué un rôle majeur dans la reconnaissance d'un problème social¹⁸¹. »

Les récentes évolutions du Registre National de la Mucoviscidose s'inscrivent dans le cadre du déploiement de la plateforme EpiMuco. Ce projet vise à faciliter l'accès, l'interopérabilité et la réutilisation des données de santé collectées dans le cadre d'études cliniques et épidémiologiques réalisées sur les patients en France.

8.2.8 La promotion des médecines complémentaires

Dans le cas de la mucoviscidose, les patients ont tiré la sonnette d'alarme, considérant que leurs attentes ne concernaient pas seulement les symptômes respiratoires, mais aussi les troubles digestifs et les traitements dans leur globalité ; ils estimaient aussi que leur organisme tolérait de moins en moins bien les antibiotiques des cures en intraveineuse. Pis,

¹⁷⁹ - N. Pellen, G. Bellis, C. Rollet, L. Guéganton, G. Rault « Genealogical contribution to the understanding of the spreading processes of CFTR mutations: Case study of three mutations in Brittany », Brest, *poster présenté au congrès de l'ECFS*, juin 2009.

- N. Pellen, *La mucoviscidose en héritage*, Éditions de l'INED, 2015.

¹⁸⁰ J. Vailly « Une politique de santé 'a priori'. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en Bretagne », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 22, n° 4, 2004, p. 52.

¹⁸¹ N. Pellen, ...*Op. Cit.*

certaines médicaments pourtant indispensables leur ont procuré des lésions de la peau, de fortes céphalées, de l'hyperthermie, voire des bronchospasmes douloureux. Il faut aussi tenir compte de pénibles effets secondaires, comme l'hyperactivité et l'insomnie, consécutives à la prescription de Cayston®¹⁸².

Certains praticiens et de nombreux patients se sont donc tournés vers des acteurs de santé prônant tous peu ou prou une approche holistique, engendrant une littérature académique de plus en plus riche : « Dans un parcours de soin, il est important de prendre en compte la globalité de sa vie, avec son passif, son état actuel et ses projets, ainsi que son cadre de vie, son environnement, son emploi du temps...¹⁸³ », « En plus de la maladie, il faut traiter le malade. Nous formons un tout et il n'est pas incompatible d'associer à l'arsenal thérapeutique hospitalier des traitements qui renforcent nos défenses et aident à nous détendre : yoga, relaxation, ampoules de cuivre, acupuncture...¹⁸⁴ ».

Les patients de VLM n'ont pas manqué de s'intéresser d'assez près à l'émergence de ces médecines non-conventionnelles : une « Lettre aux Adultes » de 2002 leur a consacré un dossier entier¹⁸⁵. On y trouve des témoignages en matière d'acupuncture, de phytothérapie, d'ostéopathie et d'homéopathie, toutes présentées déjà comme des médecines complémentaires. Elles sont présentées conformément à la définition de l'OMS : « approches, pratiques, produits de santé et médicaux qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, dite 'allopathique' »

En 2017, le Conseil des Patients rédige un nouveau dossier, soit quinze ans après le premier, dédié aux médecines complémentaires¹⁸⁶, preuve que le sujet est toujours d'actualité, et qu'il mobilise un certain nombre de patients, désormais parvenus plus nombreux à l'âge adulte. Pierre Parrad, membre du Conseil des Patients, estime que ces médecines complémentaires lui apportent parfois de meilleurs résultats que les soins

¹⁸² U. Herbe « Dossier : les médecines complémentaires », témoignage sur les huiles essentielles, *La Lettre aux Adultes*, n° 71, été 2017, p. 17.

¹⁸³ Emmanuel, patient, « Dossier : les médecines complémentaires », *Op. Cit*, p. 9.

¹⁸⁴ Jean-Yves, patient, « Dossier : les médecines complémentaires »..., *Op. Cit*, p. 22.

¹⁸⁵ VLM, « Dossier : Les médecines complémentaires », n° 37, 2002.

allopathiques, mais que c'est au prix fort, c'est-à-dire entièrement à la charge des patients¹⁸⁷. Ainsi, parler de médecines complémentaires permet de ne pas les mettre en opposition avec la médecine allopathique, mais au contraire cela autorise qu'elles puissent cohabiter, voire coopérer. Il convient cependant d'affirmer que ces médecines complémentaires ne doivent pas échapper aux règles d'airain de leur validation.

Ce dossier associatif, rédigé par un groupe de patients, fourmille de renseignements et témoignages intéressants, preuve de l'intérêt suscité par la question, et de leur engagement à apporter leur pierre à l'édifice de ces traitements différents, pour lesquels l'OMS dresse une liste de plus de 400 thérapeutiques possibles¹⁸⁸ :

8.2.8.1 La médecine traditionnelle chinoise (MTC)

Elle peut être liée aux volets du Qi Gong et de l'acupuncture. Le Qi Gong, à l'origine un art martial chinois, semble particulièrement intéressant dans le cadre de la mucoviscidose, en raison de ses étymologies possibles : « maîtrise du souffle » et « travail de l'énergie ». Il permet entre autres une ouverture de la cage thoracique et une attention globale sur la respiration. « Grâce à l'usage du Qi Gong, une amélioration de la condition respiratoire de patients souffrant d'asthme, de BPCO, ou de dilatation des bronches, a été signalée dans de nombreux articles¹⁸⁹. » On peut aussi ajouter aux volets présentés, ceux des massages « bien-être » de la médecine chinoise (et indienne également), avec application d'huile de sésame.

8.2.8.2 L'hypnose

Introduite en médecine par Jean-Martin Charcot pour étudier l'hystérie, puis développée par Hippolyte Bernheim, l'hypnose est avant tout une technique de

¹⁸⁶ VLM, « Dossier spécial : les médecines complémentaires », *Op. Cit*, p. 5-29.

¹⁸⁷ Courriel de P. Parrad, en date du 18 février 2020.

¹⁸⁸ B. Falissard, « Médecines alternatives, ce qu'en dit la science », *Science et Santé*, n° 20, mai-juin 2014, p. 24.

¹⁸⁹ D. Bontoux, D. Couturier, C.-J. Menkès, *Rapport Thérapies Complémentaires : acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi, leur place parmi les ressources de soins*, Académie Nationale de Médecine, 2013, 31p.

psychothérapie qui a montré ses preuves dans l'état de stress post-traumatique. Utilisée comme thérapie complémentaire, son point d'appui est la suggestion, qui permet d'induire une forme de déconnexion mentale et physique, grâce à des exercices corporels et psychiques. Cette pratique aboutit à un isolement relatif de l'organisme par rapport à son milieu. Elle s'accompagne de manifestations cliniques et neurophysiologiques qui en garantissent l'authenticité. L'hypnose est utile dans les cas de quelques interventions chirurgicales sous anesthésie locale, comme le changement de chambre implantable pour les perfusions en IV. Dans ces cas, il faut que le médecin anesthésiste soit diplômé en hypno-thérapie, et que le chirurgien opérant adhère à cette technique. Aucune perturbation sonore ne doit interférer durant l'intervention. Un atelier « Gérer les douleurs par l'hypnose » a été proposé lors de la Rencontre Annuelle des patients adultes en 2016 à Rueil-Malmaison.

8.2.8.3 La sophrologie

Créée en 1960 par le neuropsychiatre Alfonso Caycedo, la sophrologie se propose d'étudier les modifications de la conscience humaine¹⁹⁰. Bien qu'elle ne figure pas dans les disciplines reconnues par le CSP, elle est utilisée dans le secteur de la santé pour la prise en charge des maladies chroniques, et elle est mentionnée dans le Plan Cancer 2014-2019 comme soin de support pour réduire les phases d'anxiété ou de stress des patients. Elle est désormais proposée dans des ateliers lors des rencontres annuelles de VLM, sur demande de plusieurs patients. Elle aide à mieux supporter la douleur et à l'assumer, à retrouver une meilleure qualité de sommeil et un endormissement plus rapide.

8.2.8.4 L'ostéopathie

De par son étymologie, l'ostéopathie souligne l'importance du bon alignement des pièces squelettiques ; elle est réclamée par des patients pour soulager les douleurs liées aux crispations et aux efforts de toux : déblocage du dos, de la nuque, des trapèzes, du plexus solaire et des côtes. Cette thérapie manuelle est officiellement reconnue en France depuis

¹⁹⁰ P. Gautier, *Découvrir la sophrologie*, Inter-Editions, 2017.

mars 2002, réglementée depuis 2007, et le cadre de la formation a été précisé en 2014¹⁹¹. L'ostéopathie agit sur la régulation viscérale et circulatoire, sur certaines stimulations neurovégétatives et sur le plexus nerveux. Elle aide également la régulation du rythme cardiaque et la fréquence respiratoire, de même que la régulation du système parasympathique (stress, angoisse, sommeil...).

Depuis 2016, le projet « Prise en charge de la douleur et inconfort par ostéopathie » est soutenu par VLM dans le cadre de l'appel à projets médical, et mené par Emmanuel Hardy, kinésithérapeute au CRCM de Rouen. Celui-ci s'aide d'une échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur, qui mesure sa diminution à J+7. Il s'avère que celle-ci est de - 66% suite aux trois séances d'ostéopathie prodiguées¹⁹².

8.2.8.5 Les huiles essentielles¹⁹³

Les huiles essentielles sont reconnues pour leurs possibles effets mucolytiques, anti-inflammatoires et antiviraux, en utilisation inhalée, en capsule ingérable ou en massage. En diffusion dans une pièce, elles assainissent l'air et évitent la propagation des virus. Elles sont souvent associées à la phytothérapie et à l'aromathérapie, vers lesquelles de plus en plus de patients se tourneraient aujourd'hui ; le témoignage d'Ulrich Herbé, membre du Conseil des Patients, est assez éclairant : « Cette application ralentit la reprise de l'infection et me permet de tenir quinze jours jusqu'à la reprise du traitement qui stabilise l'infection... Mon VEMS est remonté de 21 à 35%¹⁹⁴ ».

Les patients tentent de faire remonter aux instances compétentes de VLM la nécessaire recherche scientifique à engager sur les huiles essentielles, afin que l'association l'encourage en tant que thérapie complémentaire aux traitements antibiotiques. Pour sa

¹⁹¹ Décret n° 2014-1505 du 12 décembre 2014 relatif à la formation en ostéopathie.

¹⁹² Département médical, « Médecines douces - Quelle place pour l'ostéopathie ? », *Vaincre*, n° 157, juin-août 2018, p. 26-27.

¹⁹³ D. Freynet, M. Vivant, « Enquête sur l'utilisation des huiles essentielles chez les patients atteints de mucoviscidose : une approche quantitative et qualitative », Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université Grenoble-Alpes, 20 février 2020.

¹⁹⁴ U. Herbé « Dossier : les médecines complémentaires »..., *op. cit*, p. 17.

part, VLM sait mettre en garde contre les effets d'annonce, comme ce fut le cas en 2017 lors d'une campagne médiatisée : s'il y a bien de vrais travaux de recherche, à partir d'une substance active extraite de plantes combinée à un antibactérien, il n s'agit certainement pas d'une alternative aux antibiotiques, et les délais de commercialisation annoncés sont bien trop optimistes.

8.2.8.6 La réflexologie plantaire

Connue en Inde et en Chine il y a 5 000 ans, la réflexologie moderne a été développée par les Drs. William Fitzgerald et Eunice Ingham au début du XX^e siècle. En explorant l'anatomie des pieds, ils découvrirent la correspondance des points douloureux avec le corps, et ils établirent une cartographie des zones podologiques en rapport avec les organes, les glandes et toutes les parties du corps dans une vision holistique ; ainsi, 7 200 récepteurs tactiles sous la plante de chaque pied renvoient des informations aux structures nerveuses. Les techniques de toucher du pied, par pressions, lissages ou reptations sur les zones réflexes induisent une réponse des organes correspondants vers leur état d'équilibre. Selon Annick Falcotet, réflexologue, cette méthode est holistique, car le pied reflète de façon condensée toutes les parties du corps et les organes sous forme de zones réflexes. Dans le cas de la mucoviscidose, deux zones de la plante des deux pieds sont concernées « en miroir » par les poumons, le diaphragme et le plexus solaire, organes essentiels de la respiration¹⁹⁵. Celle-ci retrouve son amplitude, la circulation sanguine est améliorée, et la personne ressent une grande détente physique et mentale. La réflexologie plantaire peut donc soulager les douleurs, améliorer le sommeil et la digestion, réguler le système hormonal et renforcer l'immunité.

8.2.8.7 Autres techniques

Les *Emotional Freedom Techniques (EFT)*, la *Psycho-Bio-Acupressure (PBA)*, la biodanza et nombre de techniques d'art-thérapie, l'EMDR, peuvent aussi participer au plaisir de l'écoute de son corps, de l'observation des répercussions sur le moral, du

¹⁹⁵ A. Falcotet, *op. cit.*, p. 23-25.

développement personnel et de santé holistique, etc. Elles peuvent aider à devenir acteur de sa vie et de sa propre prise en soin.

La promotion de ces médecines complémentaires succinctement présentées ne peut faire l'économie des préceptes de la médecine fondée sur les preuves, appelée communément EBM (*Evidence Based Medicine*). Comme ce point capital de la thérapeutique occidentale ne participe pas au corps du sujet, on en trouvera des éléments d'information en annexe de cette étude¹⁹⁶.

8.3 L'association « voix des patients », de qui parle-t'on ?

Plus j'avancais dans cette étude, plus j'ai été amené à me poser la question de fait assez fondamentale : « de qui parle-t-on quand on emploie la terminologie 'association de patients' ? » Au sens strict, et finalement assez convenu du terme, il peut paraître évident que l'on évoque un groupe de patients atteints d'une même maladie. C'est le cas de CMT-France, qui rassemble les malades atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, et que je connais bien, puisque j'en suis moi-même membre en tant que patient. J'y rencontre des personnes adultes, toutes atteintes à des degrés divers et selon des types différenciés. La quasi-totalité des membres sont des patients, parfois des conjoints, assez rarement des parents au nom de leurs enfants¹⁹⁷. Le conseil d'administration et son bureau, les délégations régionales, les groupes de travail sont tous composés exclusivement de patients. Hormis le conseil médico-scientifique, composé de professionnels de santé (essentiellement des neurologues, des algologues et des praticiens en MPR¹⁹⁸), toutes les instances de CMT-France sont composées de patients actifs et engagés. La revue trimestrielle « CMT-Mag » est rédigée par des patients, avec parole donnée aux spécialistes pour les sujets médicaux à l'occasion des congrès annuels. La voix des patients est à son apogée, et s'exprime en toute connaissance... et en toute liberté !

¹⁹⁶ Voir en annexe n° 12, « L'EBM, ou Evidence Based Medicine ».

¹⁹⁷ Depuis quelques années, un groupe d'adolescents s'est constitué, se rencontrant essentiellement lors d'ateliers organisés pendant l'assemblée générale annuelle.

¹⁹⁸ MPR : médecine physique et de réadaptation.

Dans l'association « Vaincre la Mucoviscidose », force est de constater que les choses se passent différemment. Quand l'association s'est créée en 1965, les patients concernés étaient bien trop jeunes pour se rassembler d'eux-mêmes structurellement : l'espérance de vie ne dépassait pas 7 ans ! Ce sont donc les parents des enfants porteurs de mucoviscidose, évidemment tous des adultes, qui ont pris entièrement les choses en main. Il ne pouvait en être autrement. Pendant de nombreuses années, il était plus exact de parler d'une association « de parents de patients », que d'une association « de patients » au sens strict du terme. Ces mêmes parents ont été rejoints dès le départ par des équipes de soignants et de chercheurs motivés, parfois membres de l'AFLM (puis de VLM), sinon très proches et bienveillants. Cette alliance parents + médecins a fonctionné majoritairement, et fonctionne toujours actuellement.

Mais, depuis une quinzaine d'années, la situation a nettement évolué, grâce aux progrès de la recherche biomédicale et à l'amélioration de la prise en charge, grâce aussi à la promotion de la transplantation pulmonaire qui a procuré d'excellents résultats. Aujourd'hui, 56% des patients ont atteint la majorité légale et mènent une vie d'adultes responsables et souvent engagés. On pourrait imaginer que leur proportion au sein de la vie associative soit augmentée, accompagnée d'une éclipse progressive des parents. En la rapportant au nombre total de patients répertoriés, soit environ 7 600 personnes, il y aurait donc quelques 4250 patients adultes. Or, combien parmi eux adhèrent-ils à VLM ? Et combien parmi eux participent-ils efficacement à la vie de l'association ? Je doute fort que l'on compte plus de 4000 patients parmi les quelques 8000 adhérents à VLM. Se pose donc la question de la représentativité des patients muco au sein de l'association. J'ai déjà présenté dans ce travail les nombreux freins à l'engagement associatif. Le constat est assez clair : bien peu de patients composent la vie associative VLM, et il convient de continuer à compter majoritairement sur les parents de patients (dont de jeunes parents), auxquels s'ajoutent des professionnels et quelques sympathisants. Il semblerait donc que « le tournant » vers une représentativité des patients plus affirmée n'ait pas été vraiment négocié. On reste donc sur le modèle natif d'une association de parents de patients, auxquels se sont adjoints quelques professionnels et quelques patients.

La véritable ouverture provient de la mise en place du conseil des patients, uniquement composé de patients. La présence ponctuelle de non-patients ne peut être qu'occasionnelle et sur invitation. C'est essentiellement à travers cette instance que la voix des patients est délivrée et peut être transmise. Il semblerait que les canaux d'information, les relais – institués ou non – ne soient pas toujours d'une efficacité considérable, nonobstant les inévitables dissensions au sein du conseil des patients¹⁹⁹. J'ai eu la chance de fréquenter plusieurs patients engagés (anciennement ou présentement) au sein du conseil dédié, et je puis témoigner de la force de leurs propositions, de leur motivation, et de leurs espérances. Il me paraît également important de citer ici l'important travail fourni par les salariés du siège de VLM sis à Paris, dont aucun (sur une quarantaine) ne sont touchés eux-mêmes par la mucoviscidose. C'est apparemment un choix assumé, sans doute pour éviter les conflits d'intérêt et le mélange des genres. Il est clair que, sans eux, VLM ne pourrait tourner de façon efficace.

9. Les initiatives planifiées par l'association VLM et ses patients

9.1 Le réseau GenMucoFrance

Anciennement « Réseau Mucoviscidose », il rassemble 35 laboratoires d'analyse génétique, dont 10 spécialisés sur la protéine CFTR, prenant en charge les cas de mutations non élucidés ailleurs depuis 2001. Le réseau organise un atelier national sur le diagnostic moléculaire de la mucoviscidose, qui devait se dérouler les 10 et 11 septembre 2020 à Bordeaux. Cet atelier fait suite à celui qui a été organisé du 15 au 17 septembre 2016 à L'Aber-Wrac'h (Finistère). Les nouvelles technologies, dont le séquençage NGS, les aspects épidémiologiques (registre, dépistage...), la médecine de précision, furent les principaux sujets abordés dans cet atelier.

¹⁹⁹ A noter l'initiative récente d'une partie des adhérents à partir des JFM de Lyon en 2018, nommée « Un nouveau souffle », touchant pour une part les membres actifs au sein du conseil d'administration élu, sur fond de désaccords avec le président précédent. Certains patients ont été diversement affectés par cette initiative.

9.2 Le Plan Stratégique « Cap 2020 »

Au titre des initiatives récentes prises par VLM, on doit évoquer la mise en place du Plan Stratégique « Cap 2020 » par VLM en 2016. Il a pris le relais du Plan d'actions prioritaires « Souffle 2015 » et son ambition est de « faire gagner la vie », c'est-à-dire de vaincre définitivement la maladie. Pierre Guérin, précédent président de l'association a déclaré dans les colonnes du journal « Vaincre » : « Cap 2020 poursuit sa route afin que la recherche, vecteur d'espoir de tous, l'optimisation des soins et l'accompagnement des patients puissent bénéficier à tous les patients²⁰⁰ ». Les objectifs de ce plan étaient, dans un premier temps, de valoriser les patients engagés dans la recherche, d'améliorer l'adéquation des subventions aux besoins des CRCM, de promouvoir les outils destinés aux MDPH et de poursuivre le développement des actions de lobbying. Les objectifs en cours sont entre autres d'optimiser la visibilité des priorités de la recherche issues de la réflexion des instances scientifiques associatives, d'accélérer les recherches et de favoriser l'accès à des traitements qui répondent aux besoins des patients greffés.

Une étude permettant d'obtenir des recommandations relatives à l'évolution des files actives de patients adultes et à la démographie des soignants a d'ailleurs été menée dès 2017. Cette orientation propose donc d'améliorer la prise en charge thérapeutique en s'appuyant sur la mobilisation des énergies de la filière « Muco-CFTR »²⁰¹. Cette dernière a pour vocation d'animer et de coordonner les actions entre les acteurs impliqués dans la prise en charge de la mucoviscidose²⁰². L'ambition est d'adapter l'évolution de l'offre de soins aux patients adultes plus nombreux, et de répondre ainsi à une attente de prise en charge de qualité et aux innovations technologiques, comme le tout récent domaine de l'e-santé. Des axes de formation sont destinés aux CRCM et aux centres de transplantation, afin d'améliorer leur coordination réciproque. VLM est fortement impliquée dans l'existence financière de cette filière, car elle a consacré en 2016 une enveloppe de

²⁰⁰ P. Guérin « Présentation de Cap 2020 », *Vaincre*, n° 156, mars 2018, p. 10.

²⁰¹ La Filière « Muco-CFTR » est l'une des 23 filières du Plan National Maladies Rares, officialisée par la DGOS en février 2014, et animée par la Pr. Isabelle Durieu, présidente de la SFM et coordinatrice du CRCM Adultes de Lyon-Bron. Stéphane Mazur, du CRCM de Lyon, en est le chef de projet.

²⁰² Outre les 42 CRCM et les 5 CRMR, il s'agit de la SFM, de VLM, et du réseau des 35 laboratoires de génétique GenMucoFrance.

1,7 million d'euros aux actions du ressort de « Muco-CFTR ». Celle-ci peut ainsi développer des actions concrètes, comme la réécriture du PNDS, une participation à la BNDMR²⁰³, à la coordination nationale recherche, à des actions de formation ciblées comme l'e-learning²⁰⁴ à destination des infirmières libérales (pour les cures IV à domicile) ou une intégration au réseau européen ERN-LUNG²⁰⁵.

9.3 L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société »²⁰⁶

L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société », mise en place en juin 2017 par l'INED, en lien avec VLM, la SFM et le CR-MR²⁰⁷ de la mucoviscidose de Nantes-Roscoff avait comme objectif d'évaluer, à terme, l'impact de la maladie sur les trajectoires individuelles, et réciproquement, ceci chez des patients âgés de plus de 14 ans. Il suffisait de se connecter sur un site web dédié pour répondre à un questionnaire électronique sécurisé, selon un rythme défini par le patient. Les questions concernaient les parcours scolaires et/ou professionnels, familiaux et résidentiels, la perception de la maladie et les éventuelles restrictions d'activité. Les résultats de cette enquête étaient voués à compléter, du point de vue démographique, les données biomédicales du Registre Français de la Mucoviscidose, et elles devaient aboutir à des recommandations visant à améliorer les conditions de vie des patients. Faute de participation suffisante²⁰⁸, en dépit de nombreuses sollicitations auprès des patients et des CRCM, l'INED a décidé de mettre fin au projet à la fin avril 2019. Le conseil des patients a déploré l'abandon d'un tel projet. De fait, les réponses obtenues mériteraient d'être cependant analysées, pour donner quelques indicateurs quant au parcours de vie des patients.

²⁰³ BNDMR : Banque Nationale des Données Maladies Rares

²⁰⁴ Ainsi, la plateforme « em/edumuco » élaborée par un groupe d'experts dans la mucoviscidose, à destination des professionnels de santé. Financée par le laboratoire Vertex et accessible depuis le site Internet de la SFM, elle présente une information médicale et scientifique actualisée et des diaporamas commentés par des experts.

²⁰⁵ ERN-Lung : European Reference Network – Rare Respiratory Diseases (Lung = poumon).

²⁰⁶ G. Bellis, « Enquête – Participez à l'enquête 'Mucoviscidose, famille et société », *Vaincre*, n° 153, juin 2017, p. 15.

²⁰⁷ CRMR : Centre de Référence Maladies Rares.

²⁰⁸ 467 répondants au total.

9.4 Le programme « Phare-M »

Le programme Phare-M²⁰⁹, calqué sur une expérience menée aux États-Unis depuis le milieu des années 90, est initié par le CRCM de Nantes : ce programme hospitalier a pour objectif d'optimiser la prise en charge des patients, en fournissant des informations à ces derniers, et des objectifs aux CRCM. La phase pilote, soutenue par VLM, a démarré en septembre 2012, en y impliquant sept CRCM dès le départ, suivis de sept CRCM supplémentaires à partir de 2013, et il a bénéficié du soutien financier de l'association. La subvention de VLM couvrait entre autres les frais occasionnés par l'implication d'un patient (ou parent) au sein de chaque équipe de pilotage pour faciliter sa participation aux réunions à Paris ou sur site. Un programme complémentaire, Phare-M Performance, a eu pour objectif de mesurer la différence d'amélioration des indicateurs de santé des patients (VEMS et IMC²¹⁰) selon que ces derniers aient participé ou non à la démarche qualité lors de la période 2013-2015.

Au-delà de la question des financements, le programme Phare-M mobilise humainement des patients en tant que référents, comme c'est le cas avec Thierry au sein du CRCM de Bordeaux. Il en livre son expérience dans la Lettre aux Adultes :

J'ai pu participer au processus de réflexion sur les leviers d'amélioration de l'IMC et du VEMS, en donnant mon avis, en proposant des idées et en aidant à l'élaboration de graphiques pour les futures réunions avec les formateurs. J'ai trouvé la démarche d'associer un patient au processus de réflexion très pertinente. C'est toujours très intéressant pour un patient de voir ce qui se passe dans les coulisses !²¹¹

Cette étude PHARE-M est à l'origine d'une demande de publications des données, par centres nommément cités. Le conseil des patients a soutenu cette requête, qui consiste à

²⁰⁹ PHARE-M : Programme Hospitalier d'Amélioration des Résultats et de l'Expertise en Mucoviscidose.

²¹⁰ IMC Indice de masse corporelle, calculé en divisant le poids par la taille au carré.

²¹¹ Thierry (patient), « Mon expérience en tant que patient référent Phare-M pour le CRCM Adultes de Bordeaux », *La Lettre aux Adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 6.

faire lever l'anonymat des données dans les centres, et à connaître quelle structure réussit le mieux dans tel ou tel domaine.

9.5 L'ouverture aux sciences humaines et sociales

Appliquées aux maladies chroniques, les sciences humaines et sociales (SHS) ont pour objectif d'explorer les effets et les conséquences individuelles et collectives de la maladie, les façons de vivre avec ou d'y faire face, ainsi que les manières de l'accompagner et de la gérer dans toutes ses dimensions (sociale, biologique, psychologique, économique, anthropologique, politique...) ²¹².

Pendant longtemps, on comptait peu de chercheurs en sciences humaines et sociales pour étudier la mucoviscidose. Comme dans de nombreux domaines afférant aux questions de santé, il est apparu que cette composante pouvait tenir toute sa place au sein des sciences dites « dures », si tant est que médecine et sciences de la vie ne soient pas avant tout, elles aussi, des sciences à la fois humaines et sociales.

9.5.1 La journée SHS de juin 2019 à Nanterre

Plusieurs défis en SHS sont apparus progressivement au sein de VLM, qui a décidé de soutenir plusieurs projets de recherche dans ces disciplines, dans le cadre d'un appel à projets, comme celui de 2019, comprenant entre autres :

- L'usage des huiles essentielles ²¹³ ;
- L'étude ExPaQParm : Expérience Patient de la Qualité du Parcours Muco ²¹⁴ ;
- La socialisation à la greffe pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose ²¹⁵.

²¹² Définition du département Recherche de VLM, *Vaincre*, n° 161, juillet 2019, p. 30.

²¹³ D. Freynet et M. Vivant, *Enquête sur l'utilisation des huiles essentielles chez les patients atteints de mucoviscidose : une approche quantitative et qualitative*, Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, sous la direction de F. Souard, Université Grenoble-Alpes, 20 février 2020.

²¹⁴ P. Lombrail, *Expérience Patient de la qualité du Parcours Mucoviscidose*, LEPS EA3412, Université Paris 13 Bobigny [intervention PPT à la journée SHS et Mucoviscidose, juin 2019].

Surtout, l'année 2019 a été marquée par l'organisation d'une journée d'études et d'échanges spécifiquement dédiée, en partenariat avec l'association Grégory Lemarchal et le laboratoire « Clinique psychanalyse et développement » de l'Université de Nanterre²¹⁶. Elle a eu lieu le 25 juin, et j'ai pu y participer au titre de la discipline de recherche « éthique biomédicale », qui compte parmi les sciences humaines et sociales. L'objectif était de mobiliser tous les acteurs et de dynamiser ce domaine de recherche afin de remédier au manque de connaissances sur ces sujets.

La première session était spécifiquement consacrée à la greffe pulmonaire, avec des interventions sur :

- Les représentations psychiques du donneur et/ou du greffon chez les transplantés²¹⁷ ;
- La prise de décision de transplantation chez un adolescent muco²¹⁸ ;
- Les facteurs favorisant les troubles algiques de l'appareil locomoteur après greffe²¹⁹ ;
- L'impact des soins socio-esthétiques sur l'anxiété et l'échelle de douleur dans les suites précoces de la transplantation pulmonaire²²⁰.

²¹⁵ M. Castra, *La socialisation à la greffe pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose Étude de sociologie qualitative d'un parcours de transformation de soi*, CERIES EA3589, Université de Lille [intervention PPT à la journée SHS et Mucoviscidose, juin 2019].

²¹⁶ Laboratoire CLIPSYD – EA4430 – Université de Nanterre.

²¹⁷ R. Pauthé, *Représentations psychiques du greffon ou du donneur chez des personnes transplantées pulmonaires*, Laboratoire CLIPSYD, Université Paris X Nanterre [intervention PPT à la journée SHS et Mucoviscidose, juin 2019].

²¹⁸ M.-F. Mamzer, *Participer, en tant qu'adolescent ou jeune adulte atteint de mucoviscidose à la prise de décision de transplantation pulmonaire*, Université Paris-Descartes [intervention PPT à la journée SHS et Mucoviscidose, juin 2019].

²¹⁹ P. Giovannetti, *Etude de la prévalence, de la nature et des facteurs favorisant des manifestations algiques de l'appareil locomoteur après la transplantation pulmonaire*, AP-HM et CHU-Nord Marseille [intervention PPT à la journée SHS et Mucoviscidose, juin 2019].

La quatrième session portait sur l'éducation, l'accompagnement et la pair-aidance pour l'autonomisation des patients. D'autres sessions de la journée ont abordé les thématiques de l'art et du sport comme moyens de soutien pour vivre avec la maladie, de l'impact de la maladie, des soins et des recommandations sur la vie quotidienne des patients et familles, de l'enjeu familial de la mucoviscidose.

Parmi la cinquantaine de participants, j'ai découvert que de plus en plus de chercheurs s'impliquaient pour comprendre la mucoviscidose de ces points de vue-là, et ce fut plutôt encourageant. Une petite délégation de quatre patients y avaient été invités, ce qui illustre l'importance de leur place dans ces débats. On aurait cependant apprécié que l'un d'entre eux puisse faire partie des intervenants, à côté des chercheurs et professionnels invités, et pas seulement en tant que participants à la table ronde.

9.5.2 L'étude INSPIRE

Une initiative originale récente fut le lancement de l'étude INSPIRE (Identification, Narration et Sélection par les Patients d'Idées de Recherche), qui consistait à demander des avis aux patients et à leurs proches sur les questions de recherche qu'ils estimaient pertinentes. Cette méthode innovante devrait permettre d'accélérer et simplifier le recueil, l'analyse et la sélection d'idées de recherche provenant d'un grand nombre de personnes impliquées dans la mucoviscidose. Le site web dédié en présente l'intérêt : « le projet Inspire vise à changer de paradigme dans la recherche clinique, à passer d'un modèle où les décisions des recherches à mener sont prises par un petit groupe d'individus à un modèle où tous les acteurs de la maladie (patients, soignants et proches), à l'aide d'outils adaptés, vont contribuer à faire avancer la recherche clinique²²¹. »

Cette étude est pilotée par le Pr. Philippe Ravaud et par le Dr. Thi Tran (Centre d'épidémiologie clinique de l'Hôtel-Dieu, AP-HP, Inserm U 1153), en lien avec la plateforme de l'AP-HP nommée COMPARE (Communauté de Patients pour la Recherche)

²²⁰ L. Marcel, *Impact d'une intervention à type de soins de socio-esthétique sur l'anxiété et l'échelle de la douleur dans les suites précoces de la transplantation pulmonaire*, CRCM et AP-HM Marseille [intervention PPT à la journée SHS et Mucoviscidose, juin 2019].

²²¹ Voir le site [en ligne] <www.inspire-compare.fr>, (consulté le 28 avril 2020).

et elle est financée par VLM. Elle a déjà montré que nombre de projets de recherche sont en décalage avec les préoccupations des patients.

En pratique, 500 formulaires étaient à rendre entre le 7 et le 15 avril 2019. Au 22 novembre 2019, 156 participations étaient recensées, parmi lesquelles celles de 64 patients, 65 parents ou proches, et 27 soignants. Était attendu un objectif de 100 patients, ce qui montre un certain déficit de réponses. Cette situation pose la question de la mobilisation des patients dans le cadre d'une enquête, ainsi que des canaux de diffusion utilisés, très variables en fonction des régions.

Les idées proposées devraient être analysées par une équipe d'épidémiologie clinique et les résultats seront présentés à l'aide d'infographies et textes vulgarisés, afin de les rendre compréhensibles et informatifs pour l'ensemble des participants, mais aussi pour les chercheurs qui pourront s'en servir par la suite.

Après avoir présenté la mucoviscidose et les traitements qui lui sont dédiés (chapitre 2), et après avoir exposé la thérapeutique de la transplantation pulmonaire appliquée à cette pathologie (chapitre 3), je me suis attaché à donner une vue d'ensemble de la ressource associative organisée par des patients motivés, quelles que soient les pathologies (chapitre 4). Dans le cadre de cette recherche sur la mucoviscidose, j'ai voulu comprendre l'histoire, les objectifs et le rôle des différentes instances internes de l'association « Vaincre la Mucoviscidose » (chapitre 5). La place des patients muco réunis en association a particulièrement retenu mon attention, puisque la problématique de mon étude consiste à comprendre le rôle associatif au service d'une pathologie ciblée : connaissances des patients, démocratie sanitaire, décision médicale partagée, éducation thérapeutique, médecine personnalisée, etc. On se rend compte que les patients muco engagés n'hésitent plus à prendre la parole sur des sujets qui les concernent, et qu'ils sont amenés à s'intégrer dans un certain nombre d'initiatives, enquêtes, réseaux ou programmes d'intérêt et à être insérés dans les instances associatives qui les représentent. En leur sein, ils sont partie prenante de la politique de recherche et de l'évaluation scientifique menée par les chercheurs. VLM ne cesse d'encourager des actions fléchées en faveur de la

recherche en mucoviscidose, en restant fidèle à ses objectifs : guérir, soigner, améliorer la qualité de vie, informer et sensibiliser...

CINQUIEME CHAPITRE : L'implication de « Vaincre la Mucoviscidose » dans la transplantation pulmonaire

1. Introduction

1.1 Bref rappel historique

Très vite, les patients muco se sont aperçus que la thérapie de la protéine seule ne permettait pas des soins satisfaisants, et encore moins l'espoir d'une guérison définitive. Après quelques tentatives décevantes entre 1963 et 1970, suivie d'une absence totale de greffe pulmonaire jusqu'en 1981, la mise sur le marché du traitement immunosuppresseur ciclosporine a redonné des couleurs à la pratique générale des transplantations. Celle concernant les poumons a commencé à s'organiser à partir de 1986, mais à un rythme trop lent pour satisfaire la demande en greffe pulmonaire. Au début des années 1990, est apparue une première crise de la greffe, commune à tous les organes touchés : une diminution apparaît en effet très clairement sur les courbes d'évolution, jusqu'alors ascendantes, des principaux indicateurs d'activité de prélèvement et de greffe d'organes ou de cornées en France. Le Professeur Didier Houssin s'en explique dans la revue « Médecine/Sciences » :

La diminution du nombre de personnes prélevées a donc résulté d'un obstacle accru au prélèvement. L'opposition des défunts à un tel prélèvement, manifestée directement ou par leur famille, est en effet devenue durant cette période un obstacle plus fréquent et a représenté la cause principale de la diminution du nombre de personnes prélevées... Le taux des refus notifiés par les familles interrogées quant à un éventuel prélèvement d'organes chez leur parent en état de mort encéphalique a doublé en 5 ans, passant de 15 % à 30 % environ¹.

¹ D. Houssin « Evolution de la greffe en France », *Médecine/Sciences*, n° 13, 1997, p. 364-365.

Rappelons que la période « noire » 1988-2003 a été caractérisée par une très faible activité de transplantation pulmonaire, doublée d'une mortalité inacceptable avec près de 50% de décès à un an² ; il s'en est fallu de peu pour que l'on interrompe ce type de greffe !

La baisse du nombre de greffons cœur et poumons de bonne qualité proposés a probablement joué un rôle funeste dans cette diminution de l'activité de transplantation. Une phase de mise en ordre de la spécialité s'est de fait révélée nécessaire après la phase pionnière de la greffe et la démonstration de son extraordinaire capacité thérapeutique. La situation n'est donc guère brillante avant que ne retentisse le cri d'alarme de l'association « Vaincre la Mucoviscidose » en 2003.

1.2 Ce que le mouvement associatif peut apporter à la transplantation pulmonaire

Il importe de montrer combien le rôle de l'AFLM a été déterminant pour soutenir coûte que coûte la politique de santé publique consistant à encourager la transplantation pulmonaire bilatérale dans le cadre de la mucoviscidose. Cette initiative associative a toujours eu cours, mais elle s'est sérieusement accentuée à partir de 2003.

Au vu de l'extrême technicité de la greffe pulmonaire, la légitimité d'une association de patients peut être discutée quant à la mise en place et à la promotion de la transplantation pulmonaire en France. Celle-ci se présente somme toute comme une intervention chirurgicale assez rare, complexe, voire risquée et aussi très innovante. Il convient cependant de ne pas réduire la greffe pulmonaire au seul acte chirurgical. A ce titre, l'avis des patients transplantés et de leur entourage importe, il dépasse même les seules préoccupations techniques et chirurgicales. Rappelons qu'une association – majoritairement constituée de bénévoles – ne se fie essentiellement qu'à l'expérience des patients et des apparentés, à leur vécu, à leur ressenti et désormais, de plus en plus souvent, à leurs connaissances. Face à eux, se trouvent des professionnels spécialisés, agissant au nom de leur expertise, de leur savoir-faire, de leur pratique quotidienne. On peut donc s'interroger sur la pertinence des relations et des pratiques qui ont pu favoriser une réflexion entre les différents acteurs de ces projets inédits de transplantation pulmonaire.

² A rapporter avec la survie à 10 ans de 60% des patients greffés en 2019 !

Parallèlement à ce mouvement associatif clairement affiché, les experts interrogés, que sont les chercheurs et les équipes médicales, ont eux-mêmes une certaine perception des revendications portées par les patients, rassemblés en association ; c'est une autre manière d'aborder la question du rôle d'une association de patients dans la recherche biomédicale et dans la prise en charge thérapeutique. Le rapprochement entre chercheurs, soignants et patients regroupés en associations, constitue une nouveauté dans le monde de la santé, dans la mesure où l'on quitte le cadre habituel du « représentant des usagers », connu depuis plus longtemps (Ordonnance Juppé de 1996). Ce phénomène collectif nouveau est parfois nommé « recherche communautaire » dans certains milieux, comme dans le sillage du mouvement des personnes vivant avec le VIH et de la mobilisation des personnes handicapées. Bruno Spire, directeur de recherches à l'Inserm et ancien président de l'association AIDES, définit ainsi la recherche communautaire :

Elle peut se définir par la mise en place de recherches avec les personnes concernées et non pas pour les personnes ou sur les personnes. Elle se base sur des collaborations entre des chercheurs du monde académique qui possèdent des compétences méthodologiques ou académiques et sur des acteurs associatifs qui possèdent un savoir expérientiel.³

Ainsi, toujours selon ce même auteur, la recherche communautaire se nourrit de l'expression de besoins de recherche à partir des acteurs de terrain ; il s'agit de faire avec les personnes enquêtées ou investiguées, sous la forme d'une démarche ascendante. Elle est la conciliation, par le biais d'un partenariat équilibré entre le savoir profane et l'expertise de la recherche, entre acteurs communautaires et chercheurs. D'un point de vue purement sociétal, l'apport des patients pourrait être davantage considéré, comme l'exprimait le président de l'association Trans-Forme⁴ : « Nous patients, devrions être des alliés objectifs des médecins sur tous les aspects sociétaux de la greffe. Mais les associations n'ont pas encore conquis cette légitimité [...] Une association, par le vécu qu'elle véhicule, peut être d'un apport très positif dans les considérations de qualité de vie [...] Il y a là une expertise

³ B. Spire « Santé et nouveaux défis », *Instituts Thématiques de l'Inserm*, session n° IV, juin 2014.

⁴ Association de patients greffés toutes pathologies, visant à une réhabilitation par l'activité physique adaptée.

‘gratuite’ et totalement inexploitée⁵. » Au sein de VLM, ce n’est peut-être pas tant le concept de « recherche communautaire » qui est mis en avant, mais plutôt celui de réseau, voire de « communauté mucos », réunissant les patients (et leurs familles), les soignants et les chercheurs, provenant de France métropolitaine et de l’île de la Réunion et parfois d’autres pays... Plutôt qu’une démarche ascendante, comme celle prônée par Bruno Spire, il s’agit d’une démarche « circulante » entre les différents acteurs. Les Journées Francophones et les Entretiens de la Mucoviscidose, organisés annuellement, sont la plus éclatante manifestation de ce concept de communauté.

On peut aujourd’hui élargir le concept de recherche communautaire à des initiatives récentes mises en place par des institutions qui désirent œuvrer en faveur du rapprochement entre les équipes de recherche et les patients. Ainsi des rencontres « Les chercheurs accueillent les malades », organisées depuis 2014 par la Mission Associations Recherche et Société de l’Inserm ; celles de juin 2017 portaient spécifiquement sur la transplantation d’organes, en partenariat avec 21 associations de patients, dont VLM. Ce fut l’occasion pour les équipes de recherche de présenter les dernières avancées scientifiques sur cette thématique, et pour tous d’échanger avec les chercheurs et les cliniciens, au travers de visites de laboratoires, de plateformes technologiques et d’animation d’ateliers. On peut regretter que l’initiative inverse ne soit pas encore mise en place : de fait, quoi de plus motivant pour les parties en présence qu’une rencontre « Les malades accueillent les chercheurs », au sein-même des associations de patients ? Ce serait reconnaître une certaine réciprocité en termes de relations, d’organisation, de prise d’initiatives... Les patients sont eux aussi capables de favoriser la recherche communautaire de leur plein gré !

⁵ O. Coustère, « La place des associations de patients en transplantation », *Le Courrier de la Transplantation*, vol. IV, n° 4, décembre 2004, p. 224.

2. L'association s'engage en faveur de la transplantation

2.1 Un constat : une situation dramatique en 2003

2.1.1 Quelques données chiffrées

Entre 1990 et 2003, le tableau de la greffe pulmonaire en France est peu reluisant : on compte environ 100 transplantations (poumons seuls ou cœur-poumons) par an en faveur des patients muco, ce qui donne un ratio de 1,8 greffe pmh, versus 2,5 à 3 greffes pmh dans d'autres pays européens, Espagne en tête. Plusieurs raisons à ce constat affligeant :

- L'EFG ne proposait pas, ou pas assez, de poumons ;
- Les malades n'étaient pas envoyés aux chirurgiens-transplanteurs, suivant l'idée préconçue que la greffe ne marchait pas ;
- Les premiers échecs des années 1963-1970 ont marqué les esprits : 40 greffes – 40 décès ;
- La survie à 1 an était de 60 à 65% seulement ;
- Le tempérament pessimiste de la France poussait à pointer d'abord ce qui n'allait pas, et refusait donc de s'engager plus loin, avant de donner son accord ultérieurement (ce que l'on ne constate pas en Grande-Bretagne ou aux États-Unis).

De fait, les centres de transplantation connaissent de grandes difficultés : ils refusent des greffons par manque de ressources tant humaines que matérielles. En 2002-2003, près d'un patient sur trois décède en attente de transplantation. Ceci était déjà constaté par le Pr. Jean-Paul Couëtil, chirurgien cardiaque à l'hôpital Broussais à Paris, et spécialiste des greffes pulmonaires : « Il y a une pénurie épouvantable d'organes en France, notamment de poumons. Et, en matière de mucoviscidose, j'ai la moitié des malades en liste d'attente qui décèdent avant qu'on leur ait trouvé un poumon compatible⁶. »

⁶ J.-P. Couëtil « Une intervention encore exceptionnelle en France », *Le Parisien* », 16 mars 2001. Ce médecin libéral, expert reconnu dans la transplantation pulmonaire, s'est révélé difficile à joindre. Il est actuellement localisé à Abu Dhabi.

2.1.2 Une activité chirurgicale non-reconnue

La chaîne de transplantation est certes complexe, elle nécessite une parfaite organisation. A tous les maillons, il est demandé une haute compétence des équipes de prélèvement et de transplantation, de même qu'un investissement important en termes de logistique et d'engagement personnel.

Malheureusement, l'activité de transplantation n'est pas reconnue, comme l'illustre le dossier déjà cité⁷, dont nous citons ici quelques points saillants :

Aucun poste n'est spécifiquement dédié à la transplantation pulmonaire ;

Les effectifs mobilisables en cas de greffe n'ont pas évolué depuis plusieurs années ;

L'activité de transplantation est non-programmable, et toujours réalisée dans l'urgence, avec une durée moyenne de 6 à 8 heures. Elle retient de fait sur l'activité programmée du lendemain pour ces services de chirurgie de pointe. De plus, les services de chirurgie qui prennent en charge les transplantations traitent d'autres urgences chirurgicales, mobilisant du coup les personnels de garde et d'astreinte. La disponibilité des équipes et du plateau technique s'en trouve encore diminuée. Ces conditions difficiles d'exercice risquent, à moyen terme, d'orienter les générations nouvelles vers des activités moins contraignantes, alors que les départs en retraite des professionnels de la transplantation vont s'accélérer. Pour limiter ces problèmes, on a pu imaginer des solutions sans véritable avenir quant aux modalités de rétribution ou de défraiement.

En l'absence d'une politique pour la transplantation, une sélection des centres de greffe a eu lieu sans qu'elle ne se fonde sur des critères de

⁷ VLM, Dossier Transplantation Pulmonaire, 14 mars 2003.

qualité. Plusieurs d'entre eux connaissent une diminution très nette de leur activité (jusqu'à 75%)⁸.

La prise en charge s'est développée sans échanges d'expériences et de pratiques entre équipes compétentes, ce qui a généré une forte hétérogénéité des situations, qu'il serait important d'éclairer. Ainsi l'élaboration d'une politique est-elle un préalable nécessaire : la crainte d'un dépassement budgétaire trop important peut en effet conduire les directions hospitalières, malgré l'engagement moral et éthique souscrit, à limiter cette activité en ne fournissant pas les moyens requis. Ce risque est d'autant plus important que les moyens demandés ne répondent pas à un besoin strictement régional. Au mieux, les directions hospitalières se tournent sans succès vers les ARH⁹.

La conclusion de ce paragraphe consacré au résultat reconnaît un constat d'échec :

Le non-renouvellement des équipes, l'augmentation constante des activités de soins programmées..., la non-reconnaissance des activités de transplantation, sont autant d'entraves à l'exercice d'une activité qui nécessite la mobilisation en urgence et en dehors des heures ouvrables des ressources importantes matérielles et humaines, spécialisées, qualifiées, expérimentées, et marquées par un engagement fort. Les équipes ne pouvant faire face à ces demandes se voient contraintes de refuser des greffons : par exemple, deux équipes ont refusé 6 à 8 greffons en 9 mois pour des raisons logistiques ! Des patients inscrits sur liste d'attente décèdent ainsi avant d'avoir pu être greffés. Il en résulte une perte de

⁸ C'est l'époque où les centres de transplantation de Nancy, Lille ou Nice ont interrompu leur activité, voire fermé leurs portes...

⁹ ARH : Agence Régionale de l'Hospitalisation.

chance flagrante et éthiquement injustifiable pour certains malades, qui s'est traduite par un certain nombre de décès prématurés évitables¹⁰.

2.1.3 Les difficultés d'organisation de la chaîne de transplantation

Dans un dossier thématique de 2003 sur la transplantation pulmonaire, le Docteur Marc Stern, impliqué comme expert-conseil dans le CASM¹¹ au sein de VLM, pointe la pénurie des greffons maintes fois évoquée, mais en la contrebalançant avec un autre facteur autrement plus fâcheux, voire contentieux : les défauts d'organisation. Il explique que la situation d'alors permet un réel espoir de survie prolongée et une amélioration de la qualité de vie. Il expose la situation des États-Unis, où le nombre de candidats en attente de greffe a été multiplié par huit en dix ans, alors que le nombre de greffes ne l'a été que par trois. Ces chiffres creusent le déséquilibre entre l'offre et la demande, avec pour conséquences, l'allongement du délai d'attente et l'accroissement du nombre de décès en attente de greffe. En France, on compte aussi trois candidats pour un seul greffon disponible, mais le différentiel est resté stable depuis plusieurs années. Marc Stern remarque à juste titre le paradoxe de cette crise de l'offre de greffon. Une pénurie par absence d'adéquation entre le nombre de morts encéphaliques (alors privilégiées pour les greffes) et le nombre de donneurs.

Cependant, Marc Stern pointe aussi les difficultés d'organisation de l'ensemble de la chaîne. Afin d'y remédier, il décide de réunir les équipes de coordination chargées des prélèvements autour de Didier Houssin, spécialiste de la greffe du foie et directeur de l'EFG. Ensemble, ils tentent d'y mettre en valeur « celles qui gagnent ». Les disparités entre régions administratives sont flagrantes, quels que soient les organes concernés : par exemple, 27 départements français n'ont effectué aucun prélèvement en 2002, et 15 d'entre eux n'ont pas de site dédié. En moyenne, seule la moitié des donneurs recensés sont prélevés en France, et, concernant le poumon seul, celui-ci est prélevé chez seulement 10% des donneurs prélevés d'au moins un organe. Marc Stern conclut son étude

¹⁰ VLM, *Dossier Transplantation Pulmonaire*, 14 mars 2003. Cet état de fait a été confirmé par les propos récents de Pierre FOUCAUD, président de l'association, rencontré le 21 juin 2019, pointant « le délai en liste d'attente pour les greffes pulmonaires, tournant autour d'un an, ceci entre 1985 et les années 2000. »

épidémiologique avec ces mots : « Ces faits, qui imposent une réflexion collective et surtout des enquêtes de terrain, relèvent d'une carence d'organisation intéressant toute la chaîne du prélèvement, du recensement à l'acceptation du greffon¹². »

Quant aux transplantations pulmonaires en France, lorsque Marc Stern rédige son article en 2003, leur nombre est faible (1,8 pmh) et nettement inférieur à celui des voisins européens et des États-Unis. Il remarque que le nombre d'équipes dédiées, « avec le temps et dans l'indifférence, s'est réduit de moitié... et le nombre de greffes presque autant ! » Des soucis de logistique se font jour : petite taille et vieillissement des équipes, astreinte quotidienne pour des prélèvements trop rares, désorganisation générale en raison d'interventions programmées, manque de places en réanimation postopératoire, taux de refus du greffon en augmentation...

À la même époque, Marc Stern soulignait que, « grâce aux 1 000 donneurs acceptés, près de 2 000 reins et 700 foies ont pu être prélevés, mais seulement 100 poumons¹³ ! » Il apparaît ici que ce sont les critères d'acceptabilité qui sont dénoncés... et que la bataille n'est toujours pas gagnée !

2.1.4 L'amélioration des pratiques

Il s'agit alors d'améliorer la qualité des pratiques. Les objectifs opérationnels sont définis, parmi lesquels :

- Elaborer des recommandations d'organisation du prélèvement d'organes et des centres de transplantation : nombre de centres, adaptation, flexibilité et disponibilité à chaque étape, répartition des greffons et des tâches entre centres de prélèvement et centres de transplantation, possible mise en place d'un audit des centres ;

¹¹ CASM : Comité Associatif de Suivi de la prise en charge de la Mucoviscidose.

¹² M. Stern « Dossier thématique Transplantation Pulmonaire : pénurie ou défaut d'organisation », *Le Courrier de la Transplantation*, vol. III, n° 4, 2003, p. 176-177.

¹³ M. Stern « La transplantation pulmonaire, une aventure hors du commun », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 15.

- Labelliser les pôles d'excellence sur la base des recommandations organisationnelles : qualification chirurgicale des prélèvements, formalisation d'un processus de formation (alors inexistant), échanges d'expériences et de pratiques...

Quant à la conclusion finale (mais sans-doute provisoire) du dossier associatif de mars 2003, elle n'est guère plus optimiste : « La transplantation pulmonaire qui a toujours été le parent pauvre de l'activité de transplantation est effectivement en voie de régression voire de disparition. La chance pour un patient de bénéficier d'une transplantation pulmonaire dans un délai raisonnable et compatible avec son état de santé s'amenuise partout¹⁴. »

2.2 Les réactions de « Vaincre la Mucoviscidose » face à ce constat alarmant

2.2.1 De la première transplantation aux tous premiers programmes, ou les vingt premières années

2.2.1.1 Les pionniers : des médecins et des chirurgiens

Selon l'avis du Dr. Reem Kanaan, praticienne à l'AP-HP Cochin, l'impulsion première en faveur de la greffe pulmonaire proviendrait dans les années 1980 « d'une idée folle » (sic) rassemblant des chirurgiens-transplanteurs et des pneumologues, jusqu'à ce que soit pratiquée la première transplantation en faveur d'un patient muco, toujours selon elle en 1987 à Paris (et non à Marseille ou à Suresnes...)¹⁵. Cet avis rejoint celui du Pr. Marc Stern, rencontré dans les locaux de VLM le 27 avril 2017 : « Dans les années 1980, se sont levés un certain nombre de pionniers 'à la niaque pas possible' (sic), favorables à la greffe pour les patients muco ». En 1988 et 1989, les premières transplantations broncho-pulmonaires ont été réalisées à l'hôpital de la Timone à Marseille et à l'hôpital Foch de Suresnes. De nouveaux centres de transplantation se sont alors créés : seize en France, alors qu'on en comptait seulement cinq en Grande-Bretagne.

Les premières initiatives en faveur de la greffe pulmonaire reviennent donc d'abord à ces praticiens précurseurs, et l'AFLM semble n'apparaître qu'en filigrane de ces actions.

¹⁴ VLM, *Dossier Transplantation Pulmonaire*, 14 mars 2003.

¹⁵ Communication téléphonique avec le Dr. Reem Kanaan le 14 octobre 2016.

2.2.1.2 La mobilisation associative

De fait, le mouvement associatif ne semble pas s'être particulièrement mobilisé jusqu'à l'avènement des premières greffes pulmonaires appliquées à la mucoviscidose, entre 1987 et 1989. Il faut penser qu'un tel engagement associatif ne va pas de soi : si certains professionnels considèrent que le fait de parler avec des patients a créé un bouleversement positif et profond dans leur parcours de chercheur, des questionnements légitimes se posent quant à la possible confusion des rôles et aux risques d'intrusion des patients et des associations qui les représentent, car l'autonomie du chercheur (et du soignant) demeure une exigence. Selon un chercheur interrogé, il faut « trouver la bonne balance entre le pilotage et le laisser libre de la part des associations¹⁶. » Dans le domaine de la greffe pulmonaire, un parent de patiente muco, actif dans une délégation territoriale de VLM, estime qu'

une plus grande responsabilité pèse désormais sur les patients et leurs familles qui sont acteurs de leur devenir et de leurs choix : y aller ou pas ? [...] On voit bien le rôle de l'association qui est d'éclairer sur les chances et les risques, de faire se rencontrer la communauté de la mucoviscidose dans son ensemble et de permettre finalement un vrai consentement éclairé, et pas seulement le papier qu'on nous tend souvent, qui ressemble à une décharge de responsabilité¹⁷.

Ces pratiques participatives pourraient être appelées à déstabiliser les structures traditionnelles du pouvoir et du savoir qui caractérisent la pratique médicale, en modifiant ce qu'on entend par « patient » dans le contexte de la santé moderne. De plus, elles créent de nouveaux rôles pour les citoyens dans la production des connaissances et des innovations médicales, allant jusqu'à la mise en place du « patient-expert » dans sa maladie. Se posent alors des questions inédites : nouvelles connaissances et compétences, nouvelles possibilités de vie, prise de conscience civique, sentiment majoré d'autonomie des patients à l'égard de leur santé, nouvelles règles pour la prise de décision chez les médecins, autant de sujets de réflexion posés sur la table par l'association... Mais

¹⁶ *Ibidem*, p. 147.

¹⁷ E. Le Poulenec, courriel du 3 août 2020.

également conciliation délicate de l'expertise profane avec la rigueur d'une médecine fondée sur les preuves – l'*Evidence Based Medicine* – qui nécessite une base solide en termes de compétences scientifiques, de méthodologie et d'examen, ainsi que le respect de normes de surveillance éthique, sans omettre l'histoire du patient et ses préférences ; on peut également noter les approches participatives qui déresponsabilisent, ou même exploitent, les participants bénévoles, de même que la nécessité de trouver le juste équilibre entre autonomie et responsabilité, ou les risques d'intrusion des patients dans les pratiques médicales ou de recherche spécifiques, particulièrement dédiées au corps médico-scientifique.

Cependant, en 1989, s'est mis en place un groupe : « Transplantation et Mucoviscidose », fondé par l'AFLM et quelques pionniers, tels Jean Navarro, Pierre Foucaud, le Dr. Lenoir, etc. Ce groupe se réunissait tous les trimestres à l'ancien siège de l'AFLM¹⁸, et essayait de trouver un consensus autour des bons (et des moins bons) résultats de la greffe pulmonaire appliquée à la mucoviscidose. Ce groupe a été « la seule instance réunissant la totalité des acteurs responsables de l'époque¹⁹. » Il a fait preuve de réactivité jusqu'en 2001, par le biais d'une bonne vingtaine de publications et présentations²⁰.

¹⁸ Rue Bobillot, dans le 13^e arrondissement de Paris, à quelques centaines de mètres de l'actuel siège.

¹⁹ Courriel de Jean Navarro en date du 9 décembre 2019.

²⁰ Parmi les publications et présentations du Groupe « Transplantation et Mucoviscidose », on peut citer entre autres :

P. Foucaud, J. Cerrina, G. Simoneau, D. Laffont, P. Darteville, P. Vouhé, J. Navarro « Greffe cœur-poumons chez un adolescent atteint de mucoviscidose », *Congrès de Pneumologie de Langue Française*, Toulouse, du 9 au 11 juin 1988.

P. Foucaud, J. Navarro « Transplantations pulmonaires et mucoviscidose : l'expérience française », *XVII^e Journées de Pneumologie Pédiatrique*, Paris, 22-23 septembre 1989.

P. Foucaud « Groupe national "Transplantation et Mucoviscidose" : premier bilan », *Journées annuelles de la Société de Pneumologie de Langue Française*, Paris, 14-15 décembre 1990.

P. Foucaud « Transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose : résultats du groupe national "Transplantation et mucoviscidose" », *Réunion de la Société de Pneumologie d'Ile de France*, Paris, 5 février 1994.

Presque vingt années, entre 1990 et 2010, ont été nécessaires à VLM pour continuer de promouvoir la pratique de la transplantation pulmonaire avant la mise en place des grands programmes comme celui de 2008-2013 (programme quinquennal) et le programme COLT (depuis 2009)²¹. Selon le Pr. Jean-François Mornex, au centre de greffes de Lyon,

Il semblerait que l'AFLM ait investi de façon très importante dans la recherche en transplantation pulmonaire à partir de ces années 1990. Et il y aurait eu une opération de « bascule » au moment du changement d'appellation de l'association en 2001 (→ « Vaincre la Mucoviscidose »), peut-être un peu avant. Auparavant, malgré l'existence des premières greffes pulmonaires, il n'y avait pas de recherche à proprement parler sur ce type de transplantations²².

L'histoire même de la transplantation pulmonaire, la plus communément admise au sein de l'association, considère que c'est bien la volonté des familles et des patients qui a permis à cette pratique de poindre et de se développer en France²³. Elle aurait donc été rendue possible par la détermination, la persévérance et l'implication active de l'association pendant de nombreuses années ! Cette affirmation peut être étayée par plusieurs témoignages et traces écrites, dont l'une des principales constitue sur une dizaine de pages un dossier de presse associatif paru en mai 2016. L'éditorial du président de l'époque, Pierre Guérin, souligne à juste titre que « nous devons ces résultats remarquables à l'action essentielle de l'Agence de la Biomédecine [...] mais également à la forte mobilisation de VLM qui a abouti à l'adoption d'un texte de loi particulièrement novateur²⁴ »

E. Le Roux, S. Ravilly, A. D'Andon, Y. Chalem, F. Pessionne, P. Tuppin, C. Ajzenman, P. Foucaud, J. Navarro « Les facteurs pronostiques de la transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire dans le cadre de la mucoviscidose », 2^e Colloque Jeunes Chercheurs de la Mucoviscidose, Paris, 15 mai 2001.

²¹ Voir dans ce cinquième chapitre, les paragraphes 2.2.3 et 2.2.4.

²² Entretien avec le Pr. Jean-Philippe Mornex, le 14 février 2017, au CRCM de Lyon-Est (Bron).

²³ La pratique de la transplantation pulmonaire ne se limite pas à l'acte chirurgical de greffe, certes capital mais ne durant que douze heures au maximum ; elle concerne aussi l'ensemble du programme de transplantation pulmonaire pluridisciplinaire avec le pré, per, et post-greffe, réunissant ainsi une vie de greffé qui peut dépasser 20 ans.

²⁴ VLM, « Vaincre la Mucoviscidose aux avant-postes de la transplantation pulmonaire », dossier de presse, mai 2016.

(réaffirmation du principe de tout individu présumé donneur, dans la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016). Financièrement parlant, VLM contribue aussi au fonctionnement des centres de transplantation. En témoigne ce communiqué de presse des Hôpitaux de Marseille :

VLM s'engage à nouveau auprès du CRCM Adultes et du Centre de Transplantation Pulmonaire du CHU de Marseille [...] Deux chèques de subvention sont remis en réponse à l'évaluation de deux activités de soins indissociables et en croissance régulière menée à l'hôpital Nord. Le premier don de 54 950 euros est plus spécifiquement dédié au CRCM Adultes ; le second, d'un montant de 50 450 euros est alloué au Centre de Transplantation Pulmonaire [...] Il faut également souligner le soutien financier régulier de VLM dans le domaine de la recherche clinique, avec un soutien de 30 233 euros en 2016 pour deux projets en transplantation pulmonaire²⁵.

La mise en place d'un protocole de greffe pulmonaire consiste en un ensemble de décisions éthiques qui engagent toutes les parties prenantes. Cette décision médicale ne peut être que partagée, afin d'éviter tout court-circuitage et de bénéficier de tous les conseils avisés. VLM est donc confrontée à certaines questions tant éthiques que techniques pour aider les patients et leurs familles, sur des thèmes aussi variés que :

- L'ordre d'inscription sur liste d'attente ;
- Le moment le plus favorable à l'intervention (de dernier recours... mais pas trop, pour donner toutes les chances à une réhabilitation viable) ;
- Toutes les questions relatives au « prendre soin » en transplantation, avec une dimension collective exercée par l'association, sous la forme d'un « care participatif »²⁶.

Entre 1990 et 2000, la politique de VLM a consisté à transformer le combat pour l'accès à la greffe en un véritable enjeu de santé publique, comme elle l'avait retracé dans

²⁵ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, « L'association Vaincre la Mucoviscidose soutient l'équipe de soins de la mucoviscidose de l'hôpital Nord de Marseille », *communiqué de presse*, 10 mai 2017.

²⁶ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 8.2.1.2.

le dossier sur la transplantation pulmonaire de mars 2003. L'association va donc s'employer à obtenir que chaque patient puisse bénéficier d'une greffe pulmonaire, dans un délai compatible avec son état de santé. Elle ne peut accepter que, faute de s'organiser, faute de moyens existants, de trop nombreux patients décèdent sans avoir eu la possibilité de se voir offrir ce que les années de progrès leur permettent d'espérer : une transplantation pulmonaire, et par là même un nouvel espoir de vie. Seule une décision politique pourrait permettre de redonner l'espoir à celles et ceux qui sont en attente de la greffe salvatrice, de motiver les équipes soignantes ; seul un signe fort, seule une réponse claire et rapide, permettront d'apaiser le sentiment de révolte et de désespoir des patients et de leurs proches, ainsi que la lassitude des soignants.

2.2.1.3 L'éthique de la transplantation promue par l'association

Les positionnements de VLM quant aux principales problématiques posées par la greffe pulmonaire paraissent intéressants, et il convient d'étudier comment l'association traite ces questions en son sein, en relation avec les professionnels de la transplantation pulmonaire, et aussi avec des spécialistes de l'éthique biomédicale, dont le comité d'éthique associatif. Ces positionnements semblent faire appel à deux types privilégiés d'éthique, celle fondée sur la responsabilité, définie par Hans Jonas, et celle fondée sur la discussion, plutôt théorisée par Jürgen Habermas.

L'éthique de responsabilité²⁷ a l'ambition de se situer à la hauteur des problèmes moraux nouveaux nés à l'entrecroisement de la perception de la dangerosité accrue des technologies modernes avancées, de la crise écologique (avec ses menaces, à long terme, pour la survie de l'humanité) et de la prise de conscience de la nécessité de déterminer, à partir du concept de responsabilité, un principe nouveau pouvant servir de guide et de boussole théorique pour l'action de l'homme contemporain, témoin de toutes ces mutations. Elle part du constat que les morales traditionnelles sont devenues inopérantes, notamment pour les décideurs politiques. Il s'agit donc, pour Jonas, de formuler une éthique nouvelle autour de l'idée de responsabilité, à savoir une éthique qui veut fonder le « bien » ou la

²⁷ H. Jonas, *Le principe responsabilité*, Paris, Bibliothèque Rivages, 1979.

« valeur » sur l'être. Car avoir de la responsabilité pour autrui fait indiscutablement partie de l'être de l'homme, comme si ce devoir était inscrit dans l'être de l'homme existant.

Pour Hans Jonas, il y a aussi, incontestablement, urgence en ce qui concerne la préservation de la biosphère et une urgence éthique et morale dans le domaine de l'éthique biomédicale, face à la nécessité – incontournable – pour le législateur, de légiférer enfin sur de nombreux points, comme la gestation pour autrui, les expérimentations sur les embryons, le diagnostic préimplantatoire ou l'euthanasie... Dans tous ces domaines, l'exceptionnalité de Jonas est vraiment attestée par le fait qu'il est vraiment de loin le philosophe contemporain qui s'est le premier confronté à toutes ces questions et qui nous a, par exemple avec son livre « *Le Droit de mourir* », fourni des réponses exactes et précises, données à partir d'évaluations éthiques tout à fait nouvelles et originelles qui attestent sa grande compétence dans ce domaine.

L'éthique de discussion est une réflexion sur les conditions de possibilités minimales de compréhension mutuelle des hommes en situation d'échange verbal. Théorisée en particulier par Jürgen Habermas²⁸, elle a pour but de formuler les normes qui doivent permettre à un débat de se dérouler de manière satisfaisante et d'établir si possible les fondements de ces normes. Selon l'éthique de la discussion, il faut laisser une place à la « raison communicationnelle », qui porte sur des valeurs. Cette raison permet une observation universelle de la norme dans l'intention de satisfaire l'intérêt de tout un chacun et qui peut être acceptée sans contrainte par tous. La stratégie propre à l'éthique de la discussion permet le décroisement, et s'adresse à une communauté de communication idéale comprenant tous les sujets capables de parler et d'agir.

A la lumière de ces considérations philosophiques, il convient de mentionner que VLM avait déjà apporté une contribution spécifique à la révision des lois de bioéthique en 2004, afin d'alimenter la réflexion des pouvoirs publics à propos de la pénurie de greffons disponibles. Par exemple, elle a suggéré le 23 janvier 2003, dans un atelier de réflexion de l'Espace Éthique au sein de l'AP-HP, de ne pas promouvoir les prélèvements sur donneurs vivants, d'autant que l'instauration ultérieure du protocole de Super-Urgence (à partir de

²⁸ J. Habermas, *De l'éthique de la discussion*, Paris, Flammarion, coll. Champs Essais, 2013.

2007) a permis de ne plus envisager d'intérêt particulier pour ce type de greffe, provenant par exemple de lobes des parents pour leur enfant atteint.²⁹.

VLM encourage également l'exploration de toutes les pistes allant dans le sens d'une augmentation du nombre de greffons utilisables³⁰ : élargissement du pool de donneurs potentiels, élargissement des critères de sélection des greffons, nouvelles techniques de reconditionnement pulmonaire, révision de la carte sanitaire, instauration d'une procédure similaire au LAS³¹ américain, etc.

VLM demande aussi à ce que soient démarrées dans les meilleurs délais des recherches et protocoles sur le poumon provenant de donneurs à cœur arrêté, (appelés aussi donneurs à cœur non battant). Dans cette modalité particulière de don d'organes, autorisée en France depuis le décret du 2 août 2005, la mort du donneur n'est plus seulement cérébrale, mais elle fait suite à un arrêt cardiaque estimé irréversible. Pourtant, cette pratique semble soulever de nombreuses questions éthiques en fonction du protocole choisi : prélèvement à cœur arrêté contrôlé ou non contrôlé³².

²⁹ Aux États-Unis, la proposition des greffons dans les années 1990 se faisait en fonction de la date d'inscription sur liste d'attente. Cette procédure n'était pas toujours satisfaisante, car elle pouvait donner à penser qu'on ne disposerait pas d'assez de temps pour trouver un greffon provenant d'un donneur en état de mort encéphalique. Et c'est pourquoi des adultes ont proposé leurs lobes pulmonaires pour sauver la vie de l'un de leurs proches. Ce fut le cas de transplantations réalisées sur des enfants, à partir de lobes pulmonaires de leurs parents. A partir de l'institution du LSA en 2005, permettant de proposer prioritairement les greffons aux patients les plus atteints, cette activité de greffe lobaire à partir de donneur vivant a quasiment disparu. En Belgique, les prélèvements sur donneurs vivants, après un moratoire dû à un décès de l'un des donneurs, sont à nouveau autorisés depuis 2012 ; après une analyse des statistiques, la perte d'un donneur sur une centaine de prélèvements est jugée acceptable.

³⁰ Voir en annexe n° 6 : « La réorganisation de l'activité de transplantation pulmonaire, d'un bout à l'autre de la chaîne ».

³¹ LAS : Lung Allocation Score.

³² G. Moutel, J.-C. Tortosa, D. Rodriguez-Arias Vailhen, « Questions éthiques soulevées par les deux types de protocoles de prélèvements d'organes à cœur arrêté », *Médecine/Sciences*, n° 26, 2010, p. 209-214.

- Dans le premier cas, l'irréversibilité de l'arrêt cardiaque n'est pas assurée au moment du prélèvement d'organes, et ce d'autant que le temps d'arrêt circulatoire est court³³. Les chirurgiens ne savent pas assez précisément ce qui s'est passé entre l'arrêt cardiaque et le prélèvement, si ce n'est que le délai entre les deux phases se trouve singulièrement écourté. Or, la qualité des greffons dépend de ce type de connaissance ! De plus, il n'y a pas de consensus à propos de la durée d'arrêt circulatoire qui conduit nécessairement à la mort cérébrale. Enfin, certains auteurs ont souligné le possible risque de compromettre les soins dus au patient à cause de la promesse d'un éventuel prélèvement d'organes.
- Dans le second cas, l'irréversibilité de l'arrêt cardiaque chez les donneurs à cœur arrêté non contrôlé n'est pas remise en cause, puisque c'est justement l'échec de la réanimation cardiorespiratoire poursuivie pendant au moins 30 minutes qui permet de considérer ces patients comme donneurs potentiels. Avant son arrivée à l'hôpital, le statut du patient est suffisamment ambigu pour permettre aux équipes médicales de réaliser des manœuvres qui ont un double intérêt. D'un côté, on continue le massage cardiaque sur le patient (pratique dont la seule justification aux yeux de la famille serait le bénéfice du patient, et non la préservation des organes). D'un autre côté, on appelle l'équipe de coordination pour qu'elle prépare l'éventuel prélèvement ! Reconnaître la dimension éthiquement controversée des prélèvements à cœur arrêté doit constituer le préambule d'un débat sociétal et interdisciplinaire afin que ces stratégies puissent bénéficier au plus grand nombre, à long terme et sans saper la confiance du public dans le système de transplantation de son pays.

Enfin, VLM a choisi de développer l'idée d'un reconditionnement ex-vivo des poumons en milieu de préservation spécifique, tel que développé précédemment dans ce

³³ M.-M. Boucek, C. Mashburn, S.-M. Dunn et al. « Pediatric heart transplantation after declaration of cardio-circulatory death », *The New England Journal of Medicine*, n° 359, 2008, p. 709-714.

travail³⁴ et de faire du don d'organes une grande cause nationale, telle que présentée ultérieurement dans ce travail³⁵.

2.2.1.4 Se mobiliser en vue d'une stratégie globale

La stratégie de VLM devant l'inertie des pouvoirs publics a consisté à mettre en place et à financer des expériences plus ou moins étendues, et à les faire adopter par le Ministère de la Santé à partir du moment où elles ont prouvé leur efficacité. Cette stratégie s'inscrit dans un mouvement associatif plus général qui incite à une collaboration accrue entre les instances de recherche, le corps médical et les associations de patients.

Des chercheurs interrogés dans le cadre d'une enquête de l'Inserm³⁶ font remarquer eux-mêmes qu'un certain nombre de recherches sont initiées aujourd'hui par les associations, que ces dernières deviennent des acteurs, voire des « pro-acteurs » de la recherche et pas seulement des partenaires. C'est le cas de VLM qui, de surcroît, s'est constituée comme financeur privilégié de la recherche contre cette maladie. De fait, elle finance des projets de recherche qui n'existeraient sans doute pas sans ce soutien financier associatif ! On rejoint ainsi les nouvelles approches que sont la recherche participative, appelée aussi recherche citoyenne³⁷. Les progrès de la médecine et l'allongement de la durée de vie voient poindre une génération de patients adultes atteints de mucoviscidose, désireux d'être responsables de leur santé, de leurs traitements, de leur qualité de vie, de leur avenir.

Le 20 mars 1998, l'AFLM signe un accord de collaboration avec l'Etablissement Français des Greffes (EFG). Deux ans plus tard, débute l'enquête du « Plan Greffe 2000-

³⁴ Voir dans le deuxième chapitre, le paragraphe 5.2.4.

³⁵ Voir dans le cinquième chapitre, le paragraphe 2.2.5.

³⁶ M. Bungener, L. Demagny, F. Faurisson, *Associations de malades : regards de chercheurs*, CNRS Editions, Paris, 2014.

³⁷ European Group on Ethics in science and new technologies to the European Commission (EGE), *Opinion n° 29 : The ethical implications of new health technologies and citizen participation*, Luxembourg, Publications of the European Union, 2016.

2003 »³⁸, visant à améliorer les connaissances épidémiologiques de la transplantation pulmonaire et de la transplantation cœur-poumons chez les patients atteints de mucoviscidose. A partir de 2001, dès lors que les critères d'indication à la greffe pulmonaire sont devenus consensuels, tant en France qu'au plan international, le groupe de travail « Transplantation et Mucoviscidose » est désactivé et ne publie plus ; cependant, de 2001 à 2004, alerté sur les risques d'une baisse d'activité en matière de greffe, il continue de dénoncer la situation toujours inquiétante de la transplantation pulmonaire, et il met en place une démarche de lobbying auprès des parlementaires, tout en multipliant les démarches et interventions auprès des conseillers du Ministre de la Santé. Une cellule de crise au sein de l'AFLM, validée par le conseil d'administration en octobre 2002, prend également le relais. Malgré nos nombreuses recherches, il ne m'a pas été possible d'en connaître la composition. D'octobre à décembre 2002, ladite cellule rencontre plusieurs centres de transplantation, et un dossier est constitué, mais là aussi, je n'ai pu en retrouver ni l'intitulé, ni le contenu précis. Le 10 décembre 2002, une lettre est envoyée à Jean-François Mattei, ministre de la Santé. Le 13 janvier 2003, la cellule rencontre le Professeur Didier Houssin³⁹, de l'Etablissement Français des Greffes, et, le 4 mars 2003, le Professeur Alain Grimfeld⁴⁰ et Monsieur Didier Guidoni⁴¹, conseillers techniques auprès du cabinet de

³⁸ M. Aubry « conférence de presse devant l'EFG. Les 25 mesures du 'Plan Greffes », 22 juin 2000.

³⁹ Didier Houssin, professeur de chirurgie, chef de service à l'hôpital Cochin, et spécialiste de la greffe de foie, a été directeur de l'Etablissement Français des Greffes (EFG) de 1994 à 2003. C'est dans ce cadre qu'il mena des travaux sur la transplantation hépatique chez l'enfant et sur les xénogreffes hépatiques. Il fut ensuite nommé directeur de la politique médicale de l'AP-HP, puis à la Direction Générale de la Santé (DGS) de 2005 à 2011. Titulaire du prix de l'Académie des Sciences de Toulouse en 1993 pour ses travaux sur l'immunité dans les transplantations, il a écrit « L'Aventure de la Greffe » chez Denoël en 2010.

⁴⁰ Alain Grimfeld, pédiatre spécialisé dans l'asthme, chef du service de pneumologie et allergologie à l'hôpital Trousseau de Paris, et professeur de médecine à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI, devenue Paris Sorbonne Universités en 2017), était depuis 2002 conseiller technique chargé de la santé publique et de la sécurité sanitaire auprès du ministre de la santé. Il a assuré la présidence du CCNE de 2008 à 2012, après en avoir été membre depuis 2005.

⁴¹ Didier Guidoni a été chargé, entre juin 2002 et octobre 2004, de la mise en place de la T2A, de la rénovation de la gouvernance de l'hôpital et de la modernisation de la carte sanitaire. Devenu ensuite directeur adjoint du CHU de Dijon, il a participé à la Task Force pour la réforme du financement du système de santé au Ministère des Solidarités et de la Santé.

Jean-François Mattei. Le 14 mars 2003, le dossier déjà évoqué « Transplantation Pulmonaire », sous la plume de Jean Lafond, était publié, avec un sous-titre évocateur : « Une activité menacée de disparition ». Ce dossier est largement exploité dans les pages du présent travail. De plus, l'association a ordonné une étude sur les besoins à venir de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire pour les patients atteints de mucoviscidose⁴². Elle a été réalisée en 2002-2003, par l'Observatoire National de la Mucoviscidose en lien avec l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques)⁴³. Cette étude a permis d'avoir une projection à 5 ans et 10 ans des besoins chiffrés en transplantation pour cette pathologie.

2.2.1.5 Le tournant de l'année 2003

L'année 2003 semble avoir marqué les esprits, car c'est la date choisie par le Pr. Reem Kanaan pour souligner l'action positive de VLM en faveur de la transplantation pulmonaire. Dans un entretien téléphonique déjà cité plus haut⁴⁴, celle-ci m'a mentionné les nombreux problèmes qui se posaient cette année-là : mauvais résultats, échecs nombreux... D'où un audit des centres de transplantation, très encouragé par VLM. Cette année 2003 a d'ailleurs été fréquemment mentionnée jusqu'à présent, en termes d'initiatives à tous les échelons, en termes de publications, et aussi au titre des conséquences chiffrées à partir de 2004 ; les deux données suivantes suffisent pour illustrer cette affirmation :

- 11,3 mois d'attente d'une greffe pulmonaire de 1999 à 2002 versus 5 mois entre 2003 et 2006⁴⁵ ;
- 76 greffes pulmonaires en 2003 versus 145 dès l'année suivante⁴⁶.

⁴² Projection de l'Observatoire national de la Mucoviscidose (ONM) et l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques), 2003.

⁴³ E. Le Roux, S. Ravilly, G. Belis, A. Parent, *Une estimation des besoins de transplantation pulmonaire pour la mucoviscidose*, 3^{ème} Congrès de la Société Francophone de Transplantation, Paris, 2003.

⁴⁴ Communication téléphonique avec Reem Kanaan le 14 octobre 2016.

⁴⁵ Voir tableau n° 12.

⁴⁶ Voir tableau n° 16.

Le Pr. Kanaan a également fait part de sa bonne impression quant à l'action de VLM lors de la préparation du programme quinquennal 2013-2018 (comprenant 33 projets de recherche engagés, afin de dynamiser la pratique de la greffe pulmonaire en mucoviscidose).

Il est intéressant de considérer l'avis optimiste, mais néanmoins conditionné, de Jean Lafond dans le numéro spécial sur la transplantation de la revue « Vaincre », avec ses propos tenus lors de la conférence de restitution sur la transplantation pulmonaire, en novembre 2013 :

En 2007, la transplantation pulmonaire [...] était enfin sortie du marasme qu'elle avait connu. Ainsi les choses évoluaient bien, cependant un sentiment de manque en termes de recherche sur la transplantation pulmonaire nous est apparu. Après avoir fait un état des lieux, nous avons pu constater que rien n'était fait, et qu'il serait déterminant de nous lancer dans une démarche de soutien à la recherche sur ce thème⁴⁷.

Tout l'effort devait désormais se concentrer sur la recherche en transplantation, en lien avec l'Etablissement Français des Greffes (qui deviendra l'Agence de la Biomédecine), et dans le cadre de grands projets, comme le programme quinquennal ou « COLT ».

En 2016, on pouvait lire dans un document associatif⁴⁸ :

La mucoviscidose est l'une des principales indications de transplantation pulmonaire en France. Pour cette raison, VLM est mobilisée autour de plusieurs objectifs :

- Assurer la transplantation pulmonaire à tous les patients qui en ont besoin ;*
- Optimiser la qualité des greffons et la procédure clinique ;*

⁴⁷ J. Lafond « Conférence sur la transplantation », *La Lettre aux Adultes*, n° 67, juin 2014, p. 9.

⁴⁸ VLM, « Vaincre la Mucoviscidose aux avant-postes de la transplantation pulmonaire », Paris, *Dossier de Presse*, mai 2016.

- Innover pour diminuer les rejets et les complications post-greffe ;*
- Accompagner les patients tout au long du parcours.*

Cette mobilisation a touché les pouvoirs publics en vue d'un développement de la transplantation pulmonaire à la même hauteur que les autres types de transplantation. Elle a notamment contribué aux travaux de la loi de santé autour du don d'organes⁴⁹, et à faire des propositions dans le cadre de la parution du décret d'application⁵⁰. Celui-ci devrait améliorer la situation des patients attendant une greffe, et rend chaque citoyen français donneur d'organe par défaut.

2.2.2 Les actions parallèles de l'EFG/ABM

2.2.2.1 Un groupe de travail sur le poumon et un audit des équipes de transplantation

L'Agence de la Biomédecine, dont la transplantation constitue l'un des enjeux principaux, puisqu'elle est issue de l'Etablissement Français des Greffes en 2004, est « un interlocuteur à privilégier », selon Francis Faverdin, membre du Bureau de l'association. Celui-ci rappelle le rôle actif de l'un des anciens présidents associatifs, Jean Lafond, valorisant son action aux « différents maillons de la chaîne, afin que les patients relevant d'une indication de greffe aient le meilleur transplant possible, dans les meilleurs délais⁵¹. » Par exemple, le développement du don et l'organisation de la « Super Urgence » concernaient au même titre l'EFG et VLM.

Il faut rappeler qu'à partir de mars 2003, l'EFG avait mis en place un groupe de travail « Poumon » avec deux sous-groupes de réflexion l'un sur le prélèvement, l'autre sur l'évaluation des centres de transplantation pulmonaire. Les objectifs étaient censés améliorer l'efficacité du prélèvement et l'organisation de la greffe. VLM, favorable à cette initiative, avait cependant regretté que l'on ait refusé son offre de collaboration à cette

⁴⁹ Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, art. 96, portant, entre autres, sur les modifications des articles L.1110 et L.1111 du Code de la Santé Publique.

⁵⁰ Amendement de la loi de santé concernant le don d'organes, en date du 1^{er} janvier 2017.

⁵¹ Courriel de Francis Faverdin, en date du 10 décembre 2019.

démarche, et que l'on pense encore l'évaluation des soins sans le concours des personnes intéressées⁵². Le partenariat « EFG/VLM » n'était donc pas une idée qui allait de soi de prime abord... Les résultats ont cependant été au rendez-vous avec 80% d'augmentation des greffes pulmonaires en 2005 et une réorganisation de l'activité sur le territoire (passage de 16 équipes autorisées à 13 équipes).

Dans la continuité de ces efforts, l'engagement avait été pris de réaliser un audit des équipes de transplantation pulmonaire. Celui-ci a été réalisé entre 2003 et 2005 par un organisme extérieur à l'Agence de la biomédecine, le CNEH⁵³. Son rapport a été publié en juin 2005 après une présentation au groupe de travail « Poumon » de l'EFG en janvier 2005. Cet audit a inauguré la première étape de la démarche qualité mise en place par l'Agence de la biomédecine.

En 2006, paraissent deux arrêtés dont l'un évoque l'information médicale à apporter aux lycéens et étudiants âgés de 16 à 25 ans et l'importance du don d'éléments solides du corps humain en vue des transplantations pour pallier le manque d'organes ; l'autre décret, à portée plus administrative, présente le bilan de la carte sanitaire des activités de transplantation, et le schéma inter-régional pour le découpage des différents niveaux territoriaux⁵⁴.

⁵² VLM (Service Communication), *Livre Blanc 60 propositions 2005-2010*, septembre 2005, p. 22.

⁵³ CNEH : Centre National de l'Expertise Hospitalière.

⁵⁴ - Arrêté du 24 janvier 2006 fixant l'activité minimale des établissements exerçant les activités de soins de chirurgie cardiaque prévues à l'article R.6123-74 du Code de la Santé Publique (JORF n° 23 du 27 janvier 2006, page 1443).

- Ministère de la Santé/DHOS, « Circulaire DHOS/O4 n° 2006-97 du 6 mars 2006 relative aux schémas inter-régionaux d'organisation sanitaire ».

- Code de la Santé Publique, art. L.1234-3-1, L.1234-3-2, L.1234-2, L.1243-6, L.1243-8, L.6121-1, L.6121-2 et L.6121-4

2.2.2.2 Le prélèvement d'organes comme priorité nationale

En 2007, une circulaire de la DHOS⁵⁵, adressée aux directeurs des ARH et des DRASS, rappelle l'objectif de l'augmentation de l'activité de greffe de + 20% : 3 948 greffes (toutes confondues) en 2004, 4 420 en 2006. L'effort doit être poursuivi, d'autant que 12000 patients sont en attente de greffe, dont 9 000 pour un rein ! Est également mentionné le rôle important de l'Agence de la Biomédecine pour le prélèvement et la répartition des organes, et pour la gestion du registre national de donneurs. A cette occasion, la loi de bioéthique du 6 août 2004 vient en renfort quant à l'érection du prélèvement d'organes comme priorité nationale⁵⁶. Celui-ci est considéré comme activité de soin, et le greffon devient un bien collectif, sous la responsabilité de l'Agence de la Biomédecine.

En 2007, l'outil d'autoévaluation de la transplantation pulmonaire⁵⁷ a été développé par l'ABM en associant les équipes de transplantation pulmonaire afin de leur permettre de s'engager dans une évaluation de leurs pratiques et d'identifier les éléments traceurs de la qualité et de la sécurité. Cette démarche a été mobilisatrice, valorisante et fédératrice pour les équipes. Cette démarche a aussi été l'occasion de mieux identifier les difficultés rencontrées par les professionnels, de les chiffrer et d'exprimer leurs attentes pour atteindre un niveau d'excellence maximal. Ainsi, les objectifs de l'ABM étaient complémentaires de ceux de la Haute Autorité de Santé, tant dans le processus de certification des établissements de santé que dans le dispositif d'évaluation des pratiques professionnelles devenues obligatoires pour tous les praticiens.

Les conclusions principales du rapport d'autoévaluation de 2007 étaient :

⁵⁵ Ministère de la Santé/DHOS, « Circulaire DHOS/O/O4 n° 2007-68 du 14 février 2007 relative aux activités de greffes d'organes ».

⁵⁶ De même que l'arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes (consolidé le 24 octobre 2018). Voir aussi l'article L.1231-1 du Code de la Santé Publique et le JORF n°263 du 10 novembre 1996, p. 16475.

⁵⁷ Agence de la Biomédecine, « Résultats Nationaux de l'Auto-Évaluation 2007 sur l'activité de transplantation pulmonaire », DMS, novembre 2009.

- Les relations avec les directions hospitalières apparaissaient insuffisantes dans 50% des cas.
- Les effectifs sont jugés insuffisants par rapport au doublement de l'activité en 2 ans.
- 30 % des équipes chirurgicales et médicales de pneumologie indiquaient ne pas être en mesure d'assurer la continuité des soins en permanence (24h/24).
- 30 à 50 % des équipes de kinésithérapie, de coordination, de bloc opératoire signalaient des difficultés.
- La plupart des catégories socioprofessionnelles et plus particulièrement les chirurgiens et l'équipe médicale de pneumologie signalaient une impossibilité chronique à respecter la législation sur le temps de travail.
- La rémunération « globale » ne valorisait pas l'activité de greffe pulmonaire et les efforts humains pour la réaliser.
- La réhabilitation d'un greffon aboutissant à une transplantation pulmonaire n'était pas valorisée dans l'évaluation de l'activité des services de réanimation.

2.2.2.3 L'offre de soins en matière de transplantation pulmonaire

La circulaire DHOS de 2007 a repris une partie de ces observations relatives à l'offre de soins et aux ressources humaines. Parmi celles-ci, on peut citer que :

- certains sites n'ont plus d'activité ou n'utilisent pas les autorisations délivrées, entre autres pour les greffes de cœur-poumons. Or, ces autorisations deviennent caduques après six mois d'inactivité.
- il est rappelé l'importance des services de régulation et d'appui (SRA) dépendant de l'Agence de la Biomédecine, entre autres pour prévoir les moyens en personnels et matériels des unités hospitalières et des plateaux techniques.

- une attention particulière est portée à la filière des soins, aux unités de réadaptation fonctionnelle, au suivi des patients du court au long terme, à la durée d'attente de ceux-ci en pré-greffe, et donc à la disponibilité et à la réactivité des équipes hospitalières.
- la chaîne de soins est primordiale, depuis le recensement des donneurs jusqu'au suivi des patients greffés, de même que la permanence des soins pour la qualité du greffon.
- la mise à niveau des effectifs en 2004 et 2005 est concomitante avec la mise en place de la T2A et des forfaits nationaux de prestations (comme le FAG, ou Forfait annuel Greffe).

Il est à noter que cette année 2007 a correspondu à la mise en place d'un programme de recherche ambitieux sur la transplantation pulmonaire⁵⁸, en lien avec la toute nouvelle association Grégory Lemarchal, ce dernier venant de mourir le 30 avril. Une nouvelle collaboration fructueuse s'est établie en 2009 à l'occasion de la grande cause nationale sur la thématique du don d'organes, de sang, de plaquettes et de moelle osseuse, initiée en faveur du collectif « Don de vie/Don de soi » par la Fondation « Greffe de Vie »⁵⁹.

2.2.2.4 Les relations entre VLM et l'Agence de la Biomédecine

En 2014, Jean Lafond a passé le relais à Francis Faverdin pour entretenir les bonnes relations avec l'Agence de la Biomédecine, ainsi qu'avec le collectif « Greffes + »⁶⁰. Ce dernier avait pour objectif de « peser de manière coordonnée la parole des associations de patients dont les soins peuvent relever d'une transplantation⁶¹ ».

L'implication associative avec l'Agence de la Biomédecine s'est encore accentuée à partir de 2015-2016 :

⁵⁸ De fait, les associations VLM et Grégory Lemarchal cofinancent à 50% d'importants programmes de recherche, dont les projets COLT et EX-VIVO. Depuis 2009, elles ont alloué conjointement 9,6 millions d'euros pour 136 projets sur les infections et la transplantation pulmonaire.

⁵⁹ Editorial (auteur non identifié), « Le don, grande cause nationale 2009 », *Le Monde*, 9 décembre 2008.

⁶⁰ Ce collectif rassemblait la Fondation Greffe de Vie et les associations « Trans-Hépatite », « France-Rein » et « France Greffe Cœur-Poumon ».

⁶¹ Courriel de Francis Faverdin du 10 décembre 2019.

- réunions de concertation sous l'autorité du Directeur Général de la Santé, en vue des évolutions des textes réglementaires parus en 2016 et entrant en application le 1^{er} janvier 2017, le tout à propos de la volonté du donneur majeur, et non de sa famille (autrement dit, du consentement présumé au don) ;
- contribution au plan stratégique de l'Agence de la Biomédecine en 2016 ;
- appui au développement des greffes réalisées à partir de donneurs entrant dans le cadre Maastricht III ;
- prise en charge du matériel de reconditionnement ex-vivo du greffon pulmonaire et de ses consommables, grâce à l'action du Docteur Edouard Sage (Hôpital Foch – Suresnes), ce qui est opérationnel depuis 2019 ;
- intervention du Professeur Olivier Bastien, directeur à l'ABM du Département Prélèvement et Greffes d'Organes et de Tissus, lors de la journée thématique sur la transplantation pulmonaire au siège associatif en 2016 ;
- intervention du Docteur Richard Dorent⁶², cardiologue à l'ABM, lors de l'atelier de bioéthique organisé lors des Journées Francophones de la Mucoviscidose à Lyon en avril 2018 ;
- anniversaire des dix ans de la mise en place de la cohorte COLT dans les locaux de l'Agence de la Biomédecine le 13 septembre 2019.

Cependant, Francis Faverdin conclut son témoignage éloquent en affirmant :

Le combat n'est pas fini, et nous devons continuer de travailler avec l'Agence de la Biomédecine à une action sur tous les maillons de la chaîne de transplantation pour accroître le nombre de greffons disponibles. Et transplanter ne constitue pas un objectif unique ; il faut assurer ensuite à nos patients greffés la meilleure espérance de vie possible, avec la meilleure qualité de vie. Et là il y a encore du travail, dans lequel les pouvoirs publics doivent être plus présents. Nos 800 patients vivant actuellement avec un transplant sont cruellement demandeurs. Même si de

⁶² R. Dorent, C. Jasseron « Nouveau système de répartition des greffons cardiaques », *Courrier de la Transplantation*, n° 1-2, juin 2019.

*nouveaux traitements de la mucoviscidose émergent actuellement, la transplantation demeure encore une solution de recours dont nous ne pouvons pas nous passer. Et nos patients greffés pulmonaires deviennent souvent candidats à d'autres greffes : foie, reins... Ce qui accentue notre solidarité avec d'autres pathologies en ce domaine*⁶³.

2.2.3 Le programme quinquennal

2.2.3.1 Trente-trois projets de recherche

L'association a initié au second semestre 2008, et sur une période de 5 années, un plan inédit de 33 projets de recherche « hors appel à projets », afin de faire évoluer les pratiques, et d'apporter et apprécier les avancées majeures dans la connaissance des mécanismes biologiques liés à la greffe pulmonaire⁶⁴. Son financement a été essentiellement assuré par VLM associée pour moitié à l'Association Grégory Lemarchal, et il s'est élevé à 4,4 millions d'euros⁶⁵. En matière de recherche, le rapport annuel 2008 précisait :

Ce programme... a pris un très bon départ. Pour exemple, le porteur du projet sur les facteurs prédictifs de rejets chroniques a déjà établi une collaboration active avec tous les centres de transplantation, et s'inscrit dans le Programme

⁶³ Conclusion du courriel de Francis Faverdin, en date du 10 décembre 2019.

⁶⁴ Un premier programme de recherche en transplantation avait d'ores et déjà été annoncé dans le dépliant associatif « Faits et chiffres-clés 2008 » : il incluait 19 projets, financés à hauteur de 1,1 M€, sur les années 2008 et 2009. Il a été largement rendu possible grâce aux ressources exceptionnelles (résultat net de plus de 6 millions d'euros !) collectées lors de l'émission télévisée du 4 mai ayant suivi le décès (fin avril 2007) du jeune chanteur Grégory Lemarchal, atteint de mucoviscidose et en attente de greffon pulmonaire. Un financement supplémentaire de 943 500 € a été mis en place par l'association pour les années s'étalant de 2010 à 2012.

⁶⁵ En 2009, l'association Grégory Lemarchal avait signé avec VLM une convention de financement de projets liés à l'appel à projets en transplantation pulmonaire (recherche) pour un million d'euros sur 3 ans (2009 à 2011). En 2012, par voie d'avenant à la convention initiale, cette association a augmenté son soutien à ces projets à hauteur de 500 000 euros, portant ainsi son aide à 1,5M€ sur la période 2009-2012 (4 ans). En 2012, il a été porté la somme de 213 301 euros en fonds dédiés pour le financement à venir de projets de transplantation dans le cadre de l'avenant 2012.

Hospitalier de Recherche Clinique national, et les premières inclusions devraient se faire avant l'été⁶⁶.

Original et opérationnel deux années après son lancement, ce programme a eu le mérite de fédérer les efforts au niveau de l'ensemble du pays. Les projets se sont répartis sur les thématiques suivantes :

- Facteurs liés à la survie après transplantation (liste d'attente et sélection) ;
- Période per- et péri-opératoire : anesthésie, réanimation, préservation et reconditionnement des greffons ;
- Rejet aigu et dysfonctionnement chronique du greffon
- Évaluation de nouvelles stratégies d'immunosuppression : efficacité et tolérance de nouveaux médicaments et de nouveaux schémas thérapeutiques ;
- Qualité de vie des patients transplantés : complications, prise en charge de la douleur, observance, réhabilitation...

En 2012, 16 des 33 projets sélectionnés, constituant le programme majeur quinquennal, sont encore financés conjointement par VLM et l'association Grégory Lemarchal, pour un montant global de 1 081 069 €. Ces projets ont comme principal objectif d'élargir le nombre de greffons disponibles.

L'état des lieux de la transplantation pulmonaire, les résultats les plus tangibles et les perspectives de ce programme ont été présentés par le comité scientifique qui lui était dédié, devant 115 participants (scientifiques, médecins, patients et représentants de l'association) réunis à Paris, dans les locaux de l'Assemblée Nationale⁶⁷, les 14 et 15 novembre 2013, lors d'une Conférence de restitution du programme de recherche en

⁶⁶ J. Lafond, *Rapport d'orientation annuel de Vaincre la Mucoviscidose*, 2008, p. 7.

⁶⁷ Cette conférence devait initialement se tenir à Toulouse.

transplantation pulmonaire intitulée : « 33 projets de recherche pour faire évoluer les pratiques, les progrès en transplantation pulmonaire⁶⁸. »

Cette conférence a démontré l'incroyable travail réalisé en une dizaine d'années sur la greffe, sa préparation, sa gestion lors de la transplantation et son suivi ensuite. Le président associatif de VLM, Patrick Tejedor (2013-2016), soulignait, lors de la plénière d'ouverture, que « cette conférence est un événement important qui vient après plusieurs années de travaux sur un sujet très lourd, très fort, très riche, très prometteur également. »

2.2.3.2 Présentation de quelques « projets phares »

Les avancées de 14 projets ont été exposées par leurs auteurs. Parmi ces derniers, on pouvait noter :

- L'intervention du Dr. Gabriel Thabut (Hôpital Bichat – Paris), qui a mis en évidence le réel bénéfice de la transplantation pulmonaire sur la survie des patients atteints de la mucoviscidose⁶⁹, tout en présentant pour ce faire ses récents travaux *in silico*⁷⁰ ;
- L'utilisation d'une nouvelle technique d'évaluation de la qualité du greffon, nécessitant seulement une biopsie du poumon, avant de prélever l'organe dans sa totalité, par Malika Amel Benahmed⁷¹ ;
- La greffe d'îlots pancréatiques associée à la greffe bi-pulmonaire chez le patient atteint de mucoviscidose et présentant aussi un diabète (Pr. Laurence Kessler – Hôpital Civil de Strasbourg)⁷² ;

⁶⁸ Un des supports institutionnels de l'année 2013 a été la brochure « Transplantation Pulmonaire », à destination des participants à la Conférence de restitution du programme de transplantation pulmonaire des 14 et 15 novembre 2013.

⁶⁹ G. Thabut, Bénéfice de la transplantation pulmonaire sur la survie des patients atteints de mucoviscidose, Hôpital Bichat, Paris.

⁷⁰ *In silico* : par l'utilisation de modèles informatiques. Voir G. Thabut : Modélisation de l'activité de transplantation pulmonaire par simulations informatiques, Hôpital Bichat, Paris.

⁷¹ M.-A. Benhamed, J.-L. Namer, L'utilisation de la métabolomique par spectroscopie RMN HRMAS dans l'évaluation de la qualité du greffon, CNRS UMR 7237, Strasbourg.

- L'intérêt du dosage de la calcineurine pour le suivi des patients transplantés pulmonaires, ce qui peut permettre d'adapter la dose des immunosuppresseurs et d'empêcher la survenue des rejets de greffe (Dr. Sylvia Sanquer, Inserm UMR S747 – Paris)⁷³ ;
- L'évaluation des composantes de la sévérité de la maladie au moment du bilan pré-greffe, et l'impact des thérapeutiques alors engagées suite à ce bilan, afin d'optimiser les critères d'inscription sur liste, par le Dr. Reem Kanaan⁷⁴ ;
- L'évaluation *ex vivo* selon la technique de Stig Steen des greffons pulmonaires non-acceptés pour la transplantation, par les Docteurs Rehda Souilhamas et Raphaël Briot⁷⁵; conçue en Suède puis au Canada, elle consiste en une perfusion *ex vivo* de greffe, qui permet d'évaluer le poumon seul, sans l'interférence des autres organes du donneur, afin de déterminer si la greffe est acceptable ou pas. Ce programme consistait à placer les greffons sur une machine et de les traiter jusqu'à la récupération d'une fonction normale. L'expérience française menée par la suite avec le Dr. Edouard Sage⁷⁶ à l'Hôpital Foch de Suresnes a permis l'exploitation de 85% de poumons réhabilités, et une augmentation de 60 greffes pulmonaires depuis 2011. L'inconvénient majeur réside dans son coût (environ 15 000 € l'unité), entièrement à la charge des hôpitaux.

Les deux principaux indicateurs des avancées soulignées dans la recherche en transplantation pulmonaire sont le temps d'attente avant la greffe et la durée de survie post-greffe. Mais il convient de considérer aussi les dimensions psychologique et sociale, car cette intervention n'est pas seulement une affaire technique chirurgicale, il s'agit aussi de passer à une autre qualité de vie. Les équipes s'accordent à dire qu'aujourd'hui, il ne s'agit

⁷² L. Kessler Efficacité métabolique de la greffe combinée de poumon et d'îlots pancréatiques dans la mucoviscidose, étude pilote PIM, CHU de Strasbourg.

⁷³ S. Sanquer, Multiplex IMMUNOSUP Test : analyse simultanée d'une série de biomarqueurs pour le suivi de l'immunosuppression, Inserm UMR-S 747, Université Paris-Descartes.

⁷⁴ R. Kanaan et al, Facteurs prédictifs de survie des patients mucoviscidosiques adressés pour bilan pré-greffe pulmonaire, CRCM Adulte, Hôpital Cochin, Paris.

⁷⁵ R. Souilhamas, R. Briot, C. Pison, *Évaluation ex vivo de greffons pulmonaires non acceptés pour la transplantation pulmonaire*, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, et CHU Grenoble-La Tronche.

⁷⁶ E. Sage et al, Expérience française de transplantation pulmonaire après réhabilitation *ex vivo* de greffons initialement rejetés, Hôpital Foch, Suresnes.

plus de survivre, mais de vivre grâce au greffon .C'est pourquoi Clotilde Mallard, ancienne directrice générale de l'association, insistait dans le Rapport Annuel 2013, sur «l'accompagnement accru des patients dans le cadre de la greffe⁷⁷.» Plusieurs interventions remarquées ont donc abordé les questions devenues classiques en sciences humaines et sociales (SHS), comme :

- Les représentations des patients pouvant motiver, ou au contraire freiner, la greffe pulmonaire⁷⁸ ;
- Les facteurs psychiques favorables à la survie post-opératoire⁷⁹ ;
- L'éducation thérapeutique du patient (ETP)⁸⁰.

2.2.3.3 La visibilité des patients lors de la restitution des travaux

Cette Conférence de restitution du programme de recherche à l'Assemblée Nationale fut aussi un succès du côté des patients, car il fut remarqué que la participation enthousiaste des adultes dans les temps-forts de communication de l'association a été particulièrement notable, et en particulier pour témoigner de l'expérience singulière de la transplantation pulmonaire chez chacun d'entre eux. Karen Lebourg, patiente greffée, y a participé, et a témoigné de sa satisfaction dans « La Lettre aux Adultes » : « Les présentations de tous ces docteurs et chercheurs travaillant sur une cible pour combattre le dysfonctionnement

⁷⁷ VLM, *Rapport annuel*, données 2013, p. 12.

⁷⁸ - V. David, *Représentations des patients atteints de mucoviscidose, de leurs aidants et des médecins : freins ou motivations à la transplantation pulmonaire*, CRCM-CHU de Nantes.

- R. Farcy-Pauthé, *Vécu de le greffe – Représentations psychique du greffon et du donneur chez des personnes transplantées pulmonaires*, Hôpital Foch, Suresnes et EA4430-CLIPSY Université de Nanterre

⁷⁹ S. Legros-Roussel, *Le fonctionnement psychosomatique des patients atteints de mucoviscidose confrontés à la transplantation pulmonaire. Les facteurs psychiques favorables à la survie*, thèse de psychologie soutenue en 2005 à l'Université Paris-Descartes (dir. R. Debray).

⁸⁰ V. David et al, *Identification des besoins en éducation thérapeutique du patient transplanté pour mucoviscidose*, CRCM-CHU de Nantes.

chronique du greffon m'a donné de l'espoir pour tous les greffés... La finalité, c'est la vie du patient, donc nous !...⁸¹ »

L'étude du compte-rendu final de la conférence permet de mieux saisir l'implication effective de l'association dans ce grand programme quinquennal. La plaquette du cinquantenaire de l'association souligne très justement :

*Avec sa présence constante aux côtés des chercheurs et ses programmes ambitieux, tel que celui mené pendant cinq années sur la transplantation pulmonaire cofinancé par l'Association Grégory Lemarchal et qui a permis des avancées majeures dans ce domaine, Vaincre la Mucoviscidose poursuit son engagement en soutien de la recherche. Le défi prioritaire reste celui de la guérison...*⁸²

2.2.4 Le projet COLT, ou les nouveaux défis de la transplantation

Un important programme de recherche en transplantation pulmonaire, le projet COLT⁸³, a été mis en place par VLM entre 2008 et 2013 : il a rassemblé en 2009 dix, puis douze centres français de transplantation, auxquels s'ajouteront ultérieurement quatre centres de Suisse et de Belgique. Il est supervisé par le Pr. Antoine Magnan, responsable du service Pneumologie de l'Institut du Thorax à Nantes. C'est en 2008 que ce dernier a répondu à un appel à projets lancé par VLM, afin de mieux comprendre le rejet (appelé aussi dysfonction) chronique du greffon. Le projet COLT comprenait 100 patients au départ, et l'intervention du PHRC national a provoqué un effet levier, entraînant l'inclusion de 500 candidats supplémentaires. L'implication financière associative a été conséquente, à hauteur de 400 000 € par an lors des trois premières années, et de 150 000 € pour chacune des trois années suivantes. Le programme s'est poursuivi en 2014⁸⁴ et 2015 avec le financement de 10 projets supplémentaires, dans le cadre d'un appel spécifique de VLM,

⁸¹ K. Lebourg, « J'ai assisté à la conférence sur les progrès en transplantation pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 67, juin 2014, p. 10.

⁸² VLM, *50 ans de combat pour guérir demain*, plaquette du cinquantenaire, février 2015, page 5.

⁸³ Cohort of Lung Transplantation.

⁸⁴ Année des Journées scientifiques COLT, les 26 et 27 juin à l'Institut de Recherche en Santé de Nantes.

pour un total de 375 000 € (toujours avec le concours de l'association Grégory Lemarchal). Le département médical de VLM a pris le relais en 2015 pour soutenir le programme de reconditionnement des greffons ex-vivo de l'hôpital Foch (100 000 €) et un programme similaire au centre de chirurgie thoracique du CHU de Nantes (50 000 €).

530 patients ont pu être suivis de 2009 à 2012 dès leur inscription sur liste d'attente. On s'attendait à ce que ce chiffre atteigne rapidement les 1 000 patients en attente de greffe ou récemment greffés, au vu de l'implication remarquée des 11 centres de transplantations à l'été 2012 (dont 8 spécifiquement consacrés à la mucoviscidose)⁸⁵, puis de 15 centres au total en septembre 2013⁸⁶. Parmi les quelques 1 000 patients de la cohorte, 31,6% étaient atteints de la mucoviscidose. En 2019, on compte désormais près de 1300 patients français (et 300 belges) inclus dans la cohorte. Elargi à l'Europe, la cohorte compterait environ 2500 transplantés. 78% des patients transplantés en France sont inclus dans la cohorte, et parmi eux 30% atteints de mucoviscidose.

Les initiateurs du projet COLT rendent compte annuellement de leur activité auprès de Conseil Stratégique de la Recherche de l'association, et les résultats significatifs ont été présentés au Conseil d'Administration en 2018. Les dix ans du Projet COLT ont été célébrés le 13 septembre 2019, lors d'une présentation faite à l'Agence de la Biomédecine.

Pendant dix ans, ce programme s'est concentré sur les enjeux majeurs de la greffe pulmonaire, afin de :

- satisfaire la demande de greffons,
- lutter contre les risques de rejet, les dysfonctionnements du greffon et les complications,
- et répondre au besoin d'accompagnement du patient tout au long de ce parcours.

⁸⁵ Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) et Hôpital Bichat à Paris, Hôpital Foch à Suresnes, Centre Chirurgial Marie Lannelongue au Plessis-Robinson, CHU de Nantes, Marseille, Lyon, Grenoble, Strasbourg, Bordeaux et Toulouse.

⁸⁶ Les quatre centres supplémentaires de 2013 sont ceux de Suisse et de Belgique, réunissant 300 patients de plus qu'en 2013. Selon l'information téléphonique délivrée par le Pr. Antoine Magnan le 2 décembre 2019, on recense à l'heure de notre publication un total de 12 centres de transplantation, dont un à Bruxelles (Belgique).

Après une sélection des candidats sur les recommandations de l'ISHLT⁸⁷, le projet visait à constituer une base de données d'échantillons humains (ou bio-collection), pour l'étude de la dysfonction chronique du greffon (détection des facteurs de risques, anticipation de leur survenue, amélioration de la prise en charge...). Le Docteur Christophe Pison, pneumologue au CHU de Grenoble, soutient que :

*C'est une cohorte unique au monde : en étudiant une foule de critères à long terme, comme l'état clinique de la personne, la présence et la nature des bactéries dans les poumons, la pollution atmosphérique connue grâce à la géolocalisation, etc. les chercheurs espèrent identifier une signature clinique du rejet chronique. Ils cherchent de nouveaux biomarqueurs spécifiques. Car en prédisant l'évènement à l'avance, on pourrait peut-être le prévenir avec des traitements adéquats. Ainsi la pollution influence la survie du greffon...*⁸⁸

A partir de ces bio-collections, plusieurs projets de recherche ont été initiés dans différents centres de transplantation :

- étude de molécules et de cellules impliquées dans le rejet de la greffe (protéines kinases MSK1, cellules T régulatrices, pro-géniteurs endothéliaux...) ;
- étude du polymorphisme génétique des patients et du protéome (ensemble des protéines exprimées au niveau pulmonaire) ;
- analyse du transcriptome des cellules sanguines (ensemble des ARN messagers issus de l'ADN, ces molécules qui permettent de coder pour des protéines à partir des gènes) ;

⁸⁷ ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation – Ces critères prennent en compte l'âge du donneur, les résultats de la radio pulmonaire et des gaz du sang, etc.), et ils ont été élargis en 2004.

⁸⁸ C. Pison « Respirer avec les poumons d'un autre. Eviter le rejet », *Science et Avenir*, n° 836, octobre 2016, cahier partenaire, p. 4.

- analyse de l'exposome (ensemble des facteurs environnementaux, tels l'exposition aux polluants, les facteurs sociaux – classe sociale, revenu, habitat, densité de population –, la présence d'espaces verts, etc.) ;
- analyse de l'immunome (ensemble des acteurs de l'immunité : protéines, facteurs de transcription, gènes, cellules immunocompétentes et effectrices de la réponse immune, etc.) ;
- analyse du clinicome (ensemble des constituants du phénotype, comme les événements et caractéristiques cliniques, tels le poids, la taille, les rejets aigu et chronique, les infections opportunistes chez le greffé, etc.).

La plus grande étude de cohorte jamais réalisée pour l'étude de la bronchiolite oblitérante a donc été initiée par VLM, qui a assuré une bonne part du soutien financier, associée à l'association Grégory Lemarchal et à quelques organismes publics⁸⁹. Les trois premières années, VLM en a financé presque 80% ; les initiateurs du projet COLT ont donc cherché à diversifier les ressources, et ils ont obtenu en 2012 un financement européen, sous le nom de « Projet SYSCLAD⁹⁰ », en relation avec la cohorte suisse STCS.⁹¹ Cette nouvelle participation soulage VLM pendant les deux années suivantes, ce qui lui permet de s'investir dans d'autres projets. Néanmoins, on peut retenir que VLM a été le premier moteur de cette étude.

⁸⁹ Selon le Pr. Antoine Magnan, les organismes publics en question sont : le Ministère de la Santé via le PHRC national, l'Inserm via l'appel d'offres réseaux, le CHU de Nantes via le Centre de Ressources Biologiques, et l'Université de Nantes via le financement de travaux de masters et/ou de doctorants (courriel du 4 septembre 2019).

⁹⁰ System Chronic Lung Allograph Dysfunction. Voir A. Magnan, *La dysfonction chronique du greffon à la lumière de COLT et de SYSCLAD*, DHU Médecine Personnalisée des maladies chroniques, Institut du Thorax de Nantes, Inserm 1087/CNRS 6291, présentation PPT à la journée « Transplantation et Mucoviscidose » du 16 novembre 2016, slide n° 16.

⁹¹ Swiss Transplant Cohort Study.

2.2.5 La promotion du don d'organes en vue de la transplantation

En amont et autour de la greffe, il convient donc de tenir compte du contexte exposé de pénurie, et d'agir en faveur du don, grâce à un travail de réflexion avec l'EFG/ABM et des associations comme l'ADOT (Association des Donneurs d'Organes et de Tissus). Il s'agit donc de sensibiliser le public aux dons d'organes, en exposant que la mort encéphalique est un état rare, d'où le nombre limité de greffons.

La greffe, longtemps considérée comme dernier recours contre la maladie, doit s'appuyer sur le don d'organes, essentiellement celui de poumons, et depuis quelques années d'îlots pancréatiques (cellules de Langerhans). Il convient de remarquer qu'il faut aussi tenir compte des particularités de la transplantation pulmonaire dans le grand ensemble que constituent les greffes d'organes ; par exemple, le poumon nécessite une réanimation lourde pour le donneur, ce qui justifie une attention constante des équipes de réanimation en raison des risques d'ischémie (interruption de l'irrigation sanguine). On ne retrouve pas cette contrainte dans le cas d'un prélèvement rénal. Or, la promotion du don d'organe occulte parfois ces particularismes de la transplantation pulmonaire.

Il ne faut donc pas omettre le nécessaire travail de sensibilisation sociale et publique vis-à-vis de cette pratique qui a mis du temps à se mettre en place en France. Si l'ABM en reste le principal promoteur, organisateur et contrôleur, il paraît indispensable que des associations de patients comme VLM, et désormais l'association Grégory Lemarchal, ou des ligues, comme l'ADOT, prennent le relais pour encourager cette thérapie qui, sans être devenue de routine, a connu un large développement ces trente dernières années. Depuis l'été 2010, l'ABM a sollicité VLM pour l'associer à une réflexion visant à donner un nouvel élan au don d'organes et au prélèvement de greffons, dans l'objectif de mieux répondre à la demande des patients en attente de greffe. Ainsi, VLM a pu jouer un rôle pilote quant à la promotion du don d'organes, par un effet de levier grâce à sa notoriété auprès d'un public large. Les patients greffés eux-mêmes, dans le cadre de l'association, peuvent apporter leurs témoignages d'interventions réussies et de la réalité d'une vie meilleure ! De fait, « le fait que l'organe provienne d'un don est un puissant stimulant dans la volonté de survie des patients : tous expriment la volonté d'être à la hauteur du don qui

leur a été fait⁹². » Quant aux donneurs, « la motivation envisagée est celle de la survie de leur défunt à travers le patient receveur [...] L'organe prolonge la vie de la personne décédée – tout en prolongeant la vie de celui qui la reçoit [...] Le don est plutôt une 'cession' pour que le receveur s'en occupe bien et en fasse bon usage⁹³. » Quant à la question de la possible culpabilité du receveur, souvent soulignée dans les travaux de psychologie, la solution « passe par une dépersonnalisation de l'organe donné et un élargissement des termes de l'échange [...] Ce qui a été donné, c'est l'humain, ce n'est pas une vie singulière. La personne décédée a transmis 'la' vie et non donné 'sa' vie⁹⁴

L'association s'est engagée à publier des brochures à destination des patients et des proches en attente de dons d'organes. Déjà, l'association participe annuellement à la journée nationale de réflexion sur le don d'organes et la greffe, mise en place chaque 22 juin depuis l'an 2000. Cette journée, également dédiée à la reconnaissance aux donneurs, est organisée par l'ABM, avec l'Ordre national des pharmaciens et plusieurs partenaires associatifs. Des actions se déroulent dans les collèges et lycées. Des spots télévisés sont diffusés sur les principales chaînes, et relayés sur les réseaux sociaux. Le site Internet de l'association a consacré, à la faveur de la récente loi du 26 janvier 2016⁹⁵, toute une page bien documentée sur la greffe et le don d'organes, avec une explication des nouvelles dispositions de la loi, les raisons de l'évolution législative, l'affirmation appuyée du respect de la volonté de chacun... VLM, en tant qu'association de patients, est encouragée à s'associer à toutes les actions de promotion mises en place.

De son côté, le Collectif Greffes+, qui rassemble plusieurs associations (dont VLM), fondations et fédérations, a édité en 2014 un dépliant qui revient sur le don d'organes en France, son cadre légal au travers de la loi de bioéthique et les chiffres-clé (taux de refus,

⁹² M. Fellous, « Soi-même et un autre : l'identité paradoxale du greffé », *Cités* 21, Paris, Presses Universitaires de France, vol. 1, n° 21, 2005, p. 47-55, p. 50.

⁹³ *Ibidem*, p. 51.

⁹⁴ *Ibidem*, p. 53.

⁹⁵ Art. 1232-1 modifié par la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 – art. 192, et Décret n° 2016-1118 du 11 août 2016.

donneurs, etc.). Cette publication a choisi un titre évocateur : « Je n'ai pas dit non, je suis donneur ».

La motivation vis-à-vis du don peut bien-entendu relever de cette information rationnelle, soit à grande échelle, soit dans de petits groupes dédiés, mais il convient aussi de tenir compte de l'émotion, des récits de vie individuels, des discours plus ou moins élaborés, d'un ensemble de facteurs plus ou moins maîtrisables, qui concourent à leur manière au partage de l'expérience si cher à la vie (et à l'avis) des patients. Il convient donc de considérer l'importance des techniques de communication, par lesquelles l'association peut contribuer indirectement, mais efficacement, à la promotion du don d'organes.

La politique associative doit être considérée comme un des moyens de réussite escomptée dans la greffe de poumons, et son action de proposition, de participation au débat, d'incitation et de promotion consiste non à se faire valoir en elle-même et pour elle-même, mais à travailler en faveur d'une thérapeutique ici bien ciblée, à savoir la transplantation pulmonaire bilatérale. A titre d'exemple, on peut citer les interventions dans le cadre scolaire de Pierre Lemarchal, père de Grégory, accompagné de membres de l'ADOT, pour promouvoir la nécessité de se positionner sur le don d'organes, qui est d'abord une démarche citoyenne. Ces séances ont pour objectif d'expliquer le déroulement du don d'organes, et de présenter les modalités sanitaires, sociales et juridiques, tout en abordant la dimension psychologique. Peuvent être également abordées les notions d'obédience religieuse face au don d'organes.

Il conviendrait ici de citer l'important travail d'autres associations, partenaires occasionnelles de VLM, en vue de la promotion du don d'organes : c'est le cas de l'association « Trans Forme », qui organise les manifestations sportives des Jeux Nationaux des Transplantés et des Dialysés (JNTD), en plus de la promotion du sport chez les patients greffés, agit avec l'intention claire de sensibiliser le grand public au don d'organe. De plus, la présence de nombreux sportifs transplantés est un vibrant message d'espoir pour tous ceux qui sont encore en attente de greffe ou qui hésitent encore avant de prendre la décision de s'inscrire sur la liste.

Les 27^e JNTD se sont déroulés à Dole (Jura) du 29 mai au 2 juin 2019, rassemblant 150 participants, et parmi eux 89 dialysés et transplantés, dont 19 de 7 à 17 ans. Vingt disciplines sportives étaient proposées, ainsi qu'une marche ouverte à tous, une session médico-sportive, une conférence avec un néphrologue du CHU de Besançon, un spectacle « Un don pour la vie » et un récital de piano, sans oublier des actions de sensibilisation en direction des scolaires.

D'un point de vue mondial, l'OMS a institué depuis 2005 une journée annuelle du don d'organes, qui se tient chaque 17 octobre. En France, dès 2018, dans le contexte de la journée nationale de réflexion sur le don d'organes et la greffe et sur la reconnaissance aux donneurs, l'ABM a mis en place une nouvelle campagne de communication. Ce dispositif vise à toujours mieux faire prendre conscience à la population que tout le monde est donneur présumé d'organes et de tissus. Un film « grand public », diffusé à partir du 16 juin 2018 sur les principales chaînes de télévision ainsi que sur les réseaux sociaux (pages Facebook et YouTube), rappelle qu'être donneur présumé signifie qu'il n'y a aucun prérequis pour être donneur : « pas besoin de carte de donneur, pas besoin de s'inscrire comme donneur⁹⁶ » ; et il rappelle le sens du consentement présumé qui prend racine dans le principe de solidarité à travers le message : « On est tous donneurs d'organes, et c'est bien, parce qu'on peut tous être receveurs ». Si le libre choix doit évidemment être garanti, l'attente des malades doit aussi et avant tout demeurer la priorité. Le souci de cette liberté de choix n'a de sens que si elle s'accompagne du souci d'autrui.

2.2.6 Les implications financières associatives

2.2.6.1 Des aides institutionnelles, centrées sur la recherche

Parallèlement aux programmes scientifiques et aux actions de promotion, VLM a accentué ses aides financières aux centres de transplantation⁹⁷ alors que les MIGAC⁹⁸

⁹⁶ L'idée de la carte de donneur, évoquée en juin 2000 par Martine Aubry, est donc abandonnée avec la notion de consentement présumé, de même que celle de l'inscription « Donneur » sur la carte nationale d'identité, pour les mêmes raisons, à laquelle se rajoute le problème éthique de la non-réversibilité du choix.

⁹⁷ Voir dans ce cinquième chapitre, le paragraphe 2.3.3 à propos du lobbying associatif destiné à récolter des fonds.

destinées à financer annuellement le fonctionnement desdits centres ne sont toujours pas affectées à leur objet. De fait, les CHU les détournent ou ne les retrouvent pas dans leur comptabilité... Pour que cesse très rapidement cette situation anormale, il a fallu procurer d'urgence aux centres de greffes les premiers moyens humains et matériels (organisation du temps de travail et des astreintes, disponibilité des équipes, nouveaux critères de sélection des greffons, locaux spécifiquement dédiés, application de la T2A ou des dotations MIGAC...) Dans l'immédiat, seule une dérogation à l'application des mesures de réduction du temps de travail hebdomadaire et de repos compensateurs des médecins des hôpitaux publics pouvait faire évoluer favorablement la situation, la solution étant cependant à adapter au cas par cas, centre par centre.

L'objectif de toutes ces interventions était d'améliorer les résultats, et les enjeux consistaient à permettre un égal accès à la greffe pour tous, à limiter la pénurie de greffons, et à mieux organiser les CRCM, grâce à une approche analogue pour tous les centres. Parmi les six thématiques éligibles de l'appel à projets 2014, on trouvait celle de la transplantation, qui ne figurait pas dans l'appel à projets de l'année précédente⁹⁹. Plus récemment, les appels à projets concernaient de nouveau les questions liées à la transplantation pulmonaire, à hauteur de 139 000 € en 2017¹⁰⁰, et de 109 000 € en 2018¹⁰¹. Il s'agissait également d'accompagner l'ensemble des mesures par des financements chiffrés adéquats : fléchage de postes spécifiquement dévolus à la transplantation, moyens supplémentaires pour une activité coûteuse concernant un petit nombre de patients, rémunération conséquente à l'acte. VLM s'est engagée ponctuellement sur une durée de deux ans, à la hauteur de l'engagement du financement accordé par le Ministère de la Santé.

⁹⁸ MIGAC : Missions d'Intérêt Général et à l'Aide à la Contractualisation, i.e. des dotations budgétaires pour la compensation de charges qui ne peuvent être tarifées à l'activité (T2A).

⁹⁹ Répartition de l'appel à projets 2013 selon les six thématiques suivantes : génétique, thérapie génique, thérapie cellulaire, fonction de CFTR, infection et inflammation, recherche clinique et pathologies associées.

¹⁰⁰ Un projet de 57 000 € à Bordeaux, deux projets de 31 000 € chacun à Paris et Marseille, et un projet de 20 000 € à Lyon (source : site Internet associatif : 56 projets de recherche financés, mise à jour août 2018).

¹⁰¹ Deux projets d'un total de 53 000 € à Paris, un projet de 30 000 € à Nantes, et un projet de 26 000 € à Suresnes (source : site Internet associatif : 51 projets de recherche financés, mise à jour août 2019).

2.2.6.2 Des aides institutionnelles, centrées sur le soin

On note une évolution démographique nouvelle de la file active des patients muco, liée à l'amélioration continue du pronostic de la maladie et à l'émergence des modulateurs CFTR. Son corollaire est l'inadaptation croissante du modèle de financement des professionnels de santé en charge des patients dans le cadre des CRCM. On note également qu'

Un certain nombre de directions hospitalières, confrontées à des plans de retour à l'équilibre financier, ne délèguent aux équipes des CRCM qu'une partie du financement qui leur est attribué dans le cadre du PNMR et des missions d'intérêt général¹⁰² ... Au fil du temps, le soutien aux CRCM s'est peu à peu déplacé pour faire face aux besoins en soins courants. Sur les 1,5 millions d'euros consacrés en 2018 par VLM aux équipes hospitalières, 900 000euros permettaient le financement de postes-socles inscrits dans la MIG F06.¹⁰³

Or, l'association prévoit que la reconduction des postes de soignants financés ou cofinancés par elle ne peut excéder trois ans, afin d'inciter un relais de dotation négocié par le responsable du CRCM avec la direction générale de l'hôpital en question. Il s'agit donc de « dénoncer l'insuffisance criante des moyens des CRCM au regard des standards européens, que la France s'est pourtant engagée à respecter. Ce sera également l'occasion de rappeler aux ARS et directions hospitalières que les crédits issus des MIG doivent bien être affectés aux CRCM¹⁰⁴. » La réaction d'Agnès Buzyn, ministre de la Santé de mai 2017 à février 2020, paraît surprenante, quand elle affirme qu'« elle ne donnera pas de sous en plus pour la muco. » Elle omet les sommes que l'État aurait déjà dû donner dans le cadre des MIG !

¹⁰² Dont la MIG F06.

¹⁰³ P. Foucaud, *Lettre aux Délégués territoriaux et responsables de CRCM*, 30 avril 2019.

¹⁰⁴ *Op. cit.*

2.2.6.3 Des aides individuelles, centrées sur le patient

La prise en charge globale du patient (santé physique, morale, sociale...) amène l'association à développer des aides spécifiques, d'autant que les « restes à charge » pour les patients augmentent en raison de la mise en place des franchises, des participations forfaitaires, des déremboursements, du coût des mutuelles complémentaires, de la dévalorisation de l'AAH, d'un certain nombre de difficultés avec les MDPH, etc.

L'article 1er des statuts de VLM précise que « l'association se propose de servir de trait d'union entre les personnes atteintes de mucoviscidose et de les aider, eux et leurs familles, à résoudre les divers problèmes matériels et moraux causés par cette maladie, ainsi que d'assurer la défense des droits des malades¹⁰⁵. » Afin d'atteindre cet objectif, le département qualité de vie propose, au-delà d'informations et conseils spécialisés et d'un soutien moral, la possibilité d'un soutien financier, en fonction des situations rencontrées.

2.3 La légitimité d'une association de patients pour la mise en œuvre de la transplantation

2.3.1 Une implication originale de l'association : le témoignage entre patients

Pour aider à la réflexion et à leur décision, certains patients éprouvent le besoin d'échanger avec d'autres patients déjà transplantés, d'entendre leurs expériences et leurs ressentis, d'être encouragés à « sauter le pas ». VLM peut mettre, à leur demande, les patients en relation : ceux qui sont en attente de greffe avec ceux déjà greffés, et qui acceptent de partager leur expérience, et qui peuvent apporter leur soutien, que ce soit dans la prise de décision ou lors des périodes de doute.

L'association peut donc se révéler un lieu pour faire remonter le vécu des patients, avant et après la greffe, dans le cadre des CRCM ou dans des lieux plus informels, et ainsi inciter à proposer une/des réponses médicales, chirurgicales et sociales adaptées. Sans pour autant se substituer à l'expertise des professionnels dédiés, on peut poser la question de la place des familles, mais également des membres de l'association face aux patients et à leur

¹⁰⁵ Voir le site web associatif [en ligne] <<https://www.vaincrelamuco.org/2020/05/13/aides-financieres-3129>>, consulté le 13 juin 2020.

vécu de (futurs) greffés : on sait que les effets traumatiques de la greffe (vécue ou à venir) sont amoindris lorsqu'il existe entre les intéressés une relation de réelle et mutuelle confiance, au nom de leur expérience commune.

Dans un premier temps, les membres de l'association peuvent contribuer à anticiper la nécessité de la greffe, et ainsi le patient pourra trouver la possibilité de dépasser les premiers remaniements psychiques imposés par l'annonce de la greffe. En lien avec le psychologue, et en dehors du temps médical, ils peuvent introduire un temps et un espace de parole : déposer des mots, des émotions, faire des liens avec d'autres pensées, aider à partager ce qui peut sembler impossible à partager... et passer le relais à l'équipe psychosociale compétente. Cette pratique s'entend aussi des relations entre patients greffés et ceux qui sont en attente : « Ce qui ressort de la participation des greffés à ces ateliers, est le fait que beaucoup d'entre nous, greffés, faisons ça pour apporter notre expérience aux patients non greffés¹⁰⁶. » C'est aussi l'expérience du Docteur Anne Prévotat au CRCM de Lille : « Nous n'hésitons pas à faire se rencontrer un patient déjà greffé [à un patient en attente de greffe]. C'est souvent bien plus efficace que le discours médical¹⁰⁷ ! » On retrouve donc là les thèmes du patient-ressource, voire du patient-expert et même formateur, déjà abordés plus haut¹⁰⁸, mais cette fois-ci appliqués à la greffe pulmonaire.

C'est également ici que l'on peut situer la place importante du GETHEM, groupe associatif d'éducation thérapeutique (ayant repris les activités du GETTAM) qui favorise les rencontres entre patients transplantés et ceux en attente de transplantation. L'atelier greffe des Entretiens de la mucoviscidose à Rennes en 2019 a spécifiquement évoqué la formation du patient transplanté, a priori indispensable en vue du témoignage en pré-greffe¹⁰⁹. Ce qui n'exclut pas certaines rencontres fortuites et non préparées, d'autant qu'il faut aussi compter sur les réseaux sociaux qui abordent la question, et qui sont très actifs dans la communauté muco. Les points d'attention sont la stabilité physique et

¹⁰⁶ *Op. Cit.*

¹⁰⁷ A. Prévotat « L'avant-greffe, un parcours au long cours », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 19.

¹⁰⁸ Voir en quatrième partie, les paragraphes 5.3.4 à 5.3.6, et en cinquième partie le paragraphe 4.2.3.

¹⁰⁹ V. David, A. Perrin, « Atelier n° 5 - Informer sur la transplantation : Quand ? Comment ? », *Compte-Rendu des JFM de Rennes*, 2019.

psychologique du patient greffé, son recul (au minimum un an) sur son expérience de greffe, sa vigilance quant aux mécanismes d'identification, le temps psychique du patient en attente de greffe... Tout ceci constitue une autre manière d'envisager la question des connaissances des patients et celle du patient-expert¹¹⁰. Le GETHEM encourage également le partage de témoignages écrits, la réalisation de vidéos de personnes transplantées pulmonaires et la traçabilité de l'information sur le dossier patient.

C'est dans cet esprit que la Mission Adultes soutient des initiatives, comme les « Ateliers Greffe » organisés lors de certaines Rencontres Annuelles. L'association en a fait une communication conséquente dans sa revue en 2006¹¹¹, après l'atelier organisé pour les jeunes patients adultes. Il s'agissait de questionner un spécialiste nantais de la transplantation pulmonaire, le Dr. Alain Haloun. L'une des participantes, Nathalie Trannois, répond sur trois pages aux nombreuses questions que se posent les patients en attente de greffe : quand parler de la transplantation ? Quand s'inscrire sur liste ? Peut-on être désinscrit momentanément ? Comment attribue-t-on les greffons ? Comment choisir son centre ? Quelle préparation à la greffe ?, etc.

Une psychologue présente aux Ateliers, Cécile Hyvert, témoigne dans la même revue du bien-fondé de cette initiative : « La parole s'est vite libérée, et nous avons échangé 'à bâtons rompus' sur le vécu de chacun autour de la transplantation¹¹². » On constate un maintien des rencontres annuelles, car on en trouve mention dans le rapport annuel 2012 : elle s'est déroulée les 27 et 28 octobre à Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine), et a rassemblé 103 participants. De nombreux thèmes y ont été abordés, dont celui, conséquent, de la greffe pulmonaire, avec ses méthodes, ses résultats et avancées, la pratique de l'éducation thérapeutique...¹¹³ Il convient de mentionner la rencontre annuelle des patients et conjoints, qui s'est déroulée les 22 et 23 octobre 2016 à Rueil-Malmaison ; celle-ci a traité de la

¹¹⁰ Voir en cinquième partie, le paragraphe 4.2.3.

¹¹¹ N. Trannois « Atelier Greffe avec le Docteur Haloun, pneumologue à Nantes », *La Lettre aux Adultes*, n° 54, hiver 2006-2007, p. 14-16.

¹¹² C. Hyvert « Préparation et accompagnement à la greffe », *La Lettre aux Adultes*, n°54, hiver 2006-2007, p. 23.

¹¹³ VLM, *Rapport annuel*, données 2012, p.31.

greffe et de la réhabilitation des poumons, en présence du Docteur Clément Picard et du Docteur Edouard Sage, de l'hôpital Foch à Suresnes. Des ateliers ont été organisés quant aux effets secondaires de l'après-greffe, animés par le Dr. Alain Haloun.

2.3.2 L'association participante aux États Généraux de la Bioéthique de 2018

La légitimité de VLM dans les débats autour de la transplantation pulmonaire a été manifeste dans sa participation active aux débats autour de la révision de la loi de bioéthique en 2018-2019. Les JFM de Lyon en avril 2018 avaient organisé trois ateliers, dont un sur « l'éthique et la transplantation »¹¹⁴. Parmi les questionnements éthiques relatifs à la greffe, il y a eu celui de l'accueil d'un enfant quand on est patiente greffée, ce qui était le cas de l'une des participantes, au parcours impressionnant. « Elle avait dû attendre l'accord de cinq médecins pour avoir accès à l'AMP. D'un côté les risques liés à la greffe, de l'autre le désir d'enfant. L'équilibre n'est pas toujours facile à trouver face à ce type de situation : qui doit décider ? Le médecin ? Ou la femme (et/ou le couple)¹¹⁵ ? » Cet atelier a aussi mis l'accent sur les préoccupations liées au respect de la volonté du donneur d'organes. Cette question est importante pour les patients muco en attente de greffon pulmonaire, même si le décret de début 2017 a conforté le consentement présumé de don d'organes, tout en précisant les modalités de refus.

Dans la foulée de ces JFM à Lyon, le président du comité d'éthique associatif et la directrice scientifique de VLM ont été auditionnés par le CCNE quant aux questions des trois ateliers. Concernant l'éthique de la transplantation, il a été souligné l'importance d'accompagner les personnes susceptibles de pouvoir donner leurs organes, ainsi que leurs proches. De même, l'accent a été mis sur l'accompagnement des bénéficiaires d'une greffe pulmonaire, à chaque stade du processus (pré-greffe, post-greffe...), tant du point de vue de la santé que du vécu du patient. Il s'agit donc moins d'une évolution des dispositions législatives que d'une amélioration des conditions de leur mise en œuvre¹¹⁶.

¹¹⁴ Les deux autres ateliers concernaient la procréation et l'AMP, et les questions de génétique.

¹¹⁵ Département Qualité de Vie, « La bioéthique en débats aux JFM », *Vaincre*, n° 157, juin 2018, p.30.

¹¹⁶ Département Qualité de Vie, « Audition de Vaincre la Mucoviscidose au CCNE », *Vaincre*, n° 157, juin 2018, p. 31.

2.3.3 Le lobbying associatif

On peut reconnaître que l'association, depuis 2008 tout particulièrement (début du plan quinquennal 2008-2013), a poursuivi des actions de lobbying pour l'amélioration de l'accès à la greffe pulmonaire, tout en suivant de près la mise en place des schémas régionaux d'organisation des soins (SROS) pour la greffe.

Il me paraît nécessaire ici de redéfinir le lobbying associatif : né au XIX^e siècle aux États-Unis, le lobbying¹¹⁷ apparaît dans les pays anglo-saxons comme une pratique normale de la part de groupes qui défendent des intérêts. Il fait partie des méthodes de négociation de groupes représentant un intérêt particulier auprès d'un pouvoir constitué (en général pouvoir législatif ou politique). En France, cette méthode est encore entachée d'une réputation quelque peu sulfureuse, et quelquefois confondue avec des pratiques contestables, comme le trafic d'influence ou la corruption active. Des méthodes évitent ces risques, et il convient d'abord :

- de définir les enjeux (dans notre étude, obtenir une prise en charge, la reconnaissance d'un statut, la prise en compte d'une déficience...) ;
- d'analyser la situation :
 - le contexte : politique, réglementaire, économique, social...
 - les cibles : décideurs, prescripteurs...
 - les moyens d'action et procédures ;
- de mettre en forme l'objectif de manière concrète (la faisabilité, les contours juridiques et réglementaires...) ;
- de demander uniquement ce qui est possible, en progressant par étapes (expériences pilotes, insertion dans les politiques publiques, contraintes de calendrier et de dépenses) ;
- de maîtriser l'information en apparaissant comme un expert du sujet (veille scientifique, analyses documentaires, contacts avec des interlocuteurs utiles...) ;
- de témoigner en développant une argumentation rationnelle (connaissance du sujet complétée par l'expérience vécue, contenu objectif complété par l'empathie...) ;

¹¹⁷ En anglais, le lobby désigne le couloir d'un bâtiment ou le hall d'un hôtel. Faire du lobbying, c'est donc aussi bien faire antichambre que discuter dans les couloirs.

- si possible de nouer des alliances ou des partenariats (actions collectives, plateformes communes, impact de l'économie sociale et solidaire et rôle du « plaidoyer »...) ;
- enfin d'agir avec le souci maximal de transparence (rôle de l'information partagée...)¹¹⁸.

La définition du site web de VLM s'inscrit parfaitement dans cette action de lobbying et dans les méthodes décrites ci-dessus. On y trouve encore en 2019 l'information suivante :

*L'enjeu est de faire progresser la survie après la greffe, en mobilisant les pouvoirs publics pour que la transplantation pulmonaire soit développée à la même hauteur que les autres types de transplantation. En effet, celle-ci ne dispose pas encore d'une reconnaissance et d'une politique de santé publique à la hauteur de ce qui a pu être fait pour la greffe de rein ou pour la greffe de foie. Vaincre la Mucoviscidose mène donc des actions de lobbying en faveur de la transplantation pulmonaire.*¹¹⁹

Parmi les dates clefs de l'association, le même site web souligne l'année 2013, pendant laquelle « le lobbying assuré par VLM et la SFM permet aux CRCM d'obtenir un financement de 19 millions d'euros de missions d'intérêt général (vs les 12 millions d'euros obtenus fin 2011) pour le financement des centres de soins, le soutien à la greffe pulmonaire et à son accès... autant d'actions qui mobilisent l'énergie des salariés et des élus de l'association¹²⁰. » De fait, les CRCM n'ont pas de budget propre : ils auraient dû être financés à partir de celui des hôpitaux, avec des moyens financiers provenant de la tarification à l'activité (T2A) et d'un financement des MIG. Telle n'est pas la situation de nos jours, puisque l'hôpital public ne finance que la moitié des postes, l'autre moitié étant laissée à charge d'une association de patients comme VLM¹²¹ ! Il semblerait donc que les

¹¹⁸ Voir le dossier réalisé par le Crédit Mutuel sur son site web « Associathèque », base de connaissances associatives, mai 2018. [En ligne] < <https://www.associatheque.fr/fr/>>, (consulté le 16 novembre 2019).

¹¹⁹ Voir le site web associatif, [en ligne] <<https://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/la-greffe/actions-de-lassociation>>, (consulté le 17 août 2019).

¹²⁰ [En ligne] <<https://www.vaincrelamuco.org/soigner-aujourd'hui/reseaux-de-soins>>, (consulté en mai 2017).

¹²¹ Voir le paragraphe 7 du quatrième chapitre : « les relations et l'implication avec les CRCM ».

dotations MIG soient affectées à d'autres postes hospitaliers, comme les soins courants en constant déficit...

Si le terme « lobbying » n'apparaît qu'une seule fois dans la présentation du plan stratégique « Cap 2020 » sur le site web, la réalité de la démarche apparaît néanmoins clairement : la quatrième orientation invite à « mener des actions d'alliances, de lobbying et de collecte de fonds... Cap 2020 représente un véritable incubateur d'énergie pour accélérer à grands pas vers la guérison définitive... L'association souhaite développer son influence auprès des décideurs politiques et accroître ses relations publiques sur l'ensemble du territoire¹²². » Encore aujourd'hui, l'association finance à un niveau global élevé des postes (à temps plein ou à temps partiel) dans les hôpitaux dans le cadre des CRCM, y compris des postes inscrits dans l'organigramme. Cette politique, vraisemblablement unique, peut paraître anormale, voire aberrante, en raison de l'obligation pour les pouvoirs publics de financer leurs décisions réglementées en matière de santé ! Et encore faut-il que les financements fléchés parviennent bien à destination, c'est-à-dire dans les CRCM affectataires !

Tout récemment, VLM a choisi d'accélérer les opérations de lobbying déjà existantes, mais en leur donnant une ampleur radicalement nouvelle, afin d'assurer la pérennité financière des CRCM, eux-mêmes impliqués dans la chaîne de transplantation. C'est l'objet du document publié en juin 2019, et devenu accessible au grand public en septembre suivant : « Action de plaider pour le financement des CRCM ». Le vocable moderne « plaider » n'est pas utilisé par hasard, il fait appel à la possibilité de s'allier autour d'une plateforme commune en vue d'une action collective ; de fait, le 5 juin 2019, était envoyée aux délégués territoriaux une note du siège, à la suite du dernier Conseil de la Vie Associative, pour les inviter à une réunion de formation le 6 juillet. L'intitulé est clair : « lancer au mois de septembre une campagne de lobbying, afin que les postes de soignants dans les CRCM, actuellement pris en charge par l'association, soient désormais entièrement

¹²² Voir le site web associatif consacré à « Cap 2020 » : [en ligne] < <https://www.vaincrelamuco.org/decouvrir-lassociation/cap-2020>>, (consulté le 17 juin 2018).

financés par la Sécurité Sociale¹²³. » Cette note fait écho au courrier du président Pierre Foucaud, daté du 30 avril 2019, dans lequel il expose

l'inadaptation croissante du modèle de financement des professionnels de santé en charge des patients, à commencer par ceux des CRCM... Le soutien [qui leur est accordé] s'est peu à peu déplacé pour faire face aux besoins en soins courants... L'association entend mener dès 2019 une action de plaidoyer afin que la question du financement des CRCM soit mise à l'agenda politique. Cette action d'envergure auprès du grand public et des autorités de santé permettra de dénoncer l'insuffisance criante des moyens des CRCM au regard des standards européens que la France s'est pourtant engagée à respecter¹²⁴.

L'aspect collectif de l'action menée est également souligné par l'implication dans une autre proposition de possible financement du parcours, via le rapport Aubert de janvier 2019, portant sur la refonte du financement du système de santé¹²⁵. L'action s'inscrit aussi dans la procédure nationale d'adoption du PLFSS 2020¹²⁶. D'un point de vue associatif, la promotion de ces actions de plaidoyer a connu une application dans l'animation des Virades de la fin septembre 2020 (visibilité, kits de communication, lancements de pétitions, rencontres avec les députés...). VLM demande, à travers cette action de plaidoyer, 10 millions d'euros supplémentaires pour les CRCM, correspondant au financement des 205 postes de soignants qui manquent actuellement.

2.3.4 L'accueil des proches de transplantés en milieu hospitalier

Un partenariat a été engagé depuis 2008 avec la maison des Parents Ferdinand Foch afin d'accueillir près de l'hôpital éponyme de Suresnes les proches des patients

¹²³ A. Gilis « Invitation à une journée de formation action de plaidoyer pour le financement des CRCM. Message aux délégués territoriaux », courrier du 5 juin 2019.

¹²⁴ P. Foucaud « Courrier aux délégués territoriaux et aux responsables des CRCM », 30 avril 2019.

¹²⁵ Ministère des Solidarités et de la Santé, « Rapport des modes de financement et de régulation, vers un modèle de paiement combiné », 29 janvier 2019.

¹²⁶ PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (ici, pour l'année 2020).

hospitalisés, en pré ou post-greffe. Un soutien financier annuel de 20 000 euros est accordé par VLM à cette structure, qui a été rénovée en 2018. On compte d'autres partenaires associatifs à-côté de VLM, comme l'association Grégory Lemarchal, l'Institut Curie, le Rotary-Club ou le mécénat Servier. La maison a été ouverte en 1995 à l'initiative de Marie-Noëlle Delalle, qui en est la présidente-fondatrice. Le « P'tit Journal de la Maison » au printemps 2015 recensait 112 personnes concernées par la mucoviscidose (sur 699 résidents) soit l'équivalent de 1 703 nuitées (39% de l'activité de la maison), pour 53 greffes effectivement réalisées à l'hôpital Foch. En 2019, les chiffres actualisés montrent la progression sur une dizaine d'années : la maison Ferdinand Foch y a accueilli plus de 1 600 résidents cumulés, toutes pathologies confondues, provenant à 70% de métropole, 22% des DOM-TOM et 8% de l'étranger, pour un total dépassant les 4 500 nuitées. Plus de 1 600 nuitées ont été effectuées dans le cadre de la greffe pour mucoviscidose, ce qui représente 32% de l'activité de la maison. L'île de la Réunion connaissant une forte prévalence de la maladie, ces patients ultramarins sont fortement représentés à la maison des patients, puisqu'ils sont greffés à l'hôpital Foch tout proche.

Cette structure propose aujourd'hui 18 chambres à deux lits et deux studios, ces derniers étant réservés pour les longs séjours (de un à deux mois) dans le cadre d'un parcours de greffe. Patrick Tejedor, ancien président de VLM s'en explique :

Le constat réalisé par Vaincre la Mucoviscidose et La Maison des Parents est qu'une des difficultés majeures concerne la recherche d'un logement après la greffe pour ces patients qui ne peuvent plus rester à la Maison de Parents. C'est pourquoi l'association a proposé à La Maison des Parents de financer intégralement l'aménagement de deux petits studios réservés à ces patients greffés, logement intermédiaire entre l'hôpital et la Maison des Parents, avant de trouver une solution pérenne [...] Ce partenariat a fait l'objet d'une convention spécifique entre les deux partenaires. Il vient

souligner la force du lien qui les unit dans le soutien aux patients atteints de mucoviscidose¹²⁷.

Grâce à une équipe de quatre salariés et de vingt bénévoles qui se relaient, les résidents trouvent à la Maison Ferdinand Foch un accueil réconfortant, et ils bénéficient d'une organisation quotidienne souple, ainsi que d'une ambiance de solidarité chaleureuse.

3. La voix des patients quant à la greffe pulmonaire

3.1 La médecine personnalisée appliquée à la greffe pulmonaire

La transplantation pulmonaire n'échappe évidemment pas à la médecine personnalisée, puisque le système HLA d'histocompatibilité exige d'adapter au plus près les caractéristiques du receveur à celles du donneur. C'est peut-être même l'exemple le plus flagrant d'une médecine proche des besoins et des caractéristiques personnelles du patient ! Cela donne tout son sens au Master organisé par la Faculté de Médecine de Strasbourg, dénommé « Médecine Personnalisée en Transplantation », sous la responsabilité du Pr. Raphaël Carapito¹²⁸. Il s'agit de savoir analyser de manière critique des résultats de compatibilité cellulaire, sérologique ou moléculaire, et d'appliquer les règles d'attribution d'organes et de choix du donneur. Il convient également de sensibiliser aux nouvelles technologies et à leurs rôles dans l'avènement de la pratique de la médecine personnalisée. Ainsi est-il possible, grâce à cette formation universitaire, de connaître la pratique quotidienne et les différentes options cliniques en transplantation, ainsi que les points clés de l'adaptation des traitements aux patients en fonction des signes cliniques et marqueurs biologiques actuels.

Actuellement, une nouvelle façon de personnaliser la transplantation pulmonaire consiste à utiliser l'intelligence artificielle au service de la transplantation d'organes pour une médecine de précision, ceci grâce au projet i-Transplant, porté par la fondation AP-HP

¹²⁷ P. Tejedor, « Un partenariat innovant entre la Maison des Parents et Vaincre la Mucoviscidose », *Le P'tit Journal de la Maison*, n° 16, printemps 2015, p. 2.

¹²⁸ Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, [en ligne] <<https://www.unistra.fr/index>>, (consulté le 21 février 2020).

à Paris. Ce projet permettra de réunir, dans un outil unique et facilement utilisable par les médecins, des données cliniques, biologiques, immunologiques, épidémiologiques, thérapeutiques et génétiques de patients transplantés du foie, du rein, du poumon et du cœur. Cette base de données sera associée à un système d'intelligence artificielle qui permettra d'établir des profils types afin de déterminer pour chaque patient, de façon personnalisée, le risque de rejet afin d'améliorer considérablement la prise en charge. Il permet aussi d'augmenter la précision du diagnostic en intégrant des nouveaux biomarqueurs. Enfin, il est voué à l'analyse de la réponse aux différents types de traitement mis en place, afin de les adapter selon l'organe greffé et les personnaliser¹²⁹.

3.2 Les effets secondaires induits

De nombreuses complications post-greffes ont fait l'objet d'études, dont celle menée par l'unité de transplantation de l'hôpital Erasme à Bruxelles¹³⁰. Mais celle-ci s'attache essentiellement aux complications médicales : hypertension artérielle, insuffisance rénale, hyperlipidémie, diabète et ostéoporose. Il y a aussi les infections bactériennes, virales et fongiques, et aussi les cancers¹³¹, dont le lymphome lympho-prolifératif, les cancers cutanés et le syndrome de Kaposi.

Bon nombre d'effets secondaires rapportés par les patients ne sont pas toujours évalués en phase post-greffe ; selon eux, ils seraient seulement recueillis... Les patients aimeraient donc la création d'échelles d'évaluation. Selon Pierre Parrad, « les patients aimeraient une écoute plus attentive de la part des médecins, et que ceux-ci aient la volonté de mener des examens complémentaires si la demande desdits patients est insistante ou renouvelée¹³². »

¹²⁹ AP-HP, « iTransplant : l'intelligence artificielle au service de la transplantation d'organes pour une médecine de précision », [en ligne] <<http://fondationrechercheaphp.fr/itransplant/>>, (consulté le 21 février 2020).

¹²⁷ C. Knoop, M. Dumonceaux, B. Rondelet, M. Estienne « Complications de la transplantation pulmonaire : Complications médicales », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 27, n° 4, juillet 2009, p. 365-382.

¹³¹ Voir le paragraphe 3.4 dans ce cinquième chapitre.

¹³² Courriel de Pierre Parrad, en date du 24 février 2020.

Il conviendrait, selon certains patients interrogés, de reconnaître les troubles cognitifs après la transplantation : plusieurs patients greffés ont eu l'impression que leur cerveau n'était plus aussi efficace qu'avant l'intervention (lenteurs, difficultés d'apprentissage...), imaginant un effet indésirable des médicaments (anti-rejets, corticoïdes ou autres). De même, il semblerait qu'on puisse aussi relever des troubles de la mémoire, surtout immédiate. Certains médecins, d'obédience sans doute paternaliste, auraient tendance à minimiser ces défaillances, en arguant qu'il s'agit de problèmes d'inattention ; l'avis des patients à ce sujet soulignerait plutôt la gravité du phénomène. Ce fut aussi la thématique d'un atelier lors de la Rencontre Annuelle de Rueil-Malmaison en octobre 2018 ; il était animé par Sylvie Lens, orthophoniste dans le Var, qui s'est penchée sur l'impact négatif des corticoïdes pour la mémoire, de même que certaines substances à visée psychiatrique. Elle a présenté des exercices pour stimuler les différentes étapes de la mémorisation (encodage, stockage et restitution de l'information) et les fonctions attentionnelles. Les différents types de mémoire ont été évoqués : mémoire de travail, mémoire à court terme et à long terme... Sylvie Lens estime qu'on pourrait aussi se pencher sur l'organisation et la structuration mentale, avec la mise en place d'outils informatiques, d'utilisation de *map-mind* (carte mentale), autant d'outils de compensation dans les troubles des apprentissages¹³³.

D'autres patients évoquent aussi des difficultés de concentration et des troubles du rythme du sommeil. Enfin, la fatigabilité accrue des patients transplantés paraît ne pas être reconnue par les professionnels de la greffe, ce qui peut poser des problèmes vis-à-vis de l'employeur. Les patients remarquent que ces derniers semblent entendre les plaintes des patients, et conclure de façon un peu lapidaire : « ce n'est pas grave, vous êtes greffés... ». Ils insistent pour que leurs doléances soient réellement prises en compte, étudiées, quantifiées, traitées... Ces difficultés ne sont pas davantage évoquées dans la documentation à destination des patients ; à titre d'exemple, aucune des 17 pages du livret post-greffe mis à disposition dans le groupe de transplantation pulmonaire de Strasbourg ne parle des complications d'ordre neuropsychologique ! Il en est de même dans l'article académique de 8 pages de l'équipe de l'hôpital Erasme à Bruxelles¹³⁴ : y sont mentionnées

¹³³ S. Lens « La mémoire, troubles et prise en charge », *La Lettre aux Adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 11-12.

¹³⁴ C. Knoop, M. Dumonceaux, B. Rondelet, M. Estienne « Complications... », *Op. Cit.*

« seulement » les complications cardiovasculaires, métaboliques, gastro-intestinales, infectieuses, hématologiques, néoplasiques... Quelques lignes abordent les complications neurologiques, sans évoquer avec précision leur retentissement psychologique : neuro-toxicité due aux inhibiteurs de la calcineurine, paresthésies, leuco-encéphalopathie postérieure réversible, épilepsie... On est donc face à une demande importante de la part des patients greffés en faveur d'un encouragement à la recherche en post-greffe, entre autres relativement à ces effets secondaires observés par les patients, mais peut-être un peu trop délaissés par les praticiens et les chercheurs. Sont entre autres pointées les questions de synergie entre médicaments, d'iatrogénie possible des anti-rejets, des effets délétères possibles de l'anesthésie, d'oxygénation du cerveau, etc. Le concours de chercheurs en neurosciences sur ces questions est souhaité par les patients.

3.3 L'utilisation des corticoïdes

Les traitements corticoïdes, connus pour agir sur les glandes surrénales, sont la version pharmaceutique (depuis les années 1960) de l'hormone naturelle qu'est le cortisol. Essentiellement à visée anti-inflammatoire puissante, ils ont d'abord été utilisés avant la transplantation. Depuis quelques années, ils sont utilisés de façon souvent systématique après l'intervention, en tant que médicaments incontournables de la période post-greffe, car ils ont un effet antirejet au long cours ; c'est l'effet immunosuppresseur de ce médicament qui est alors recherché. De fait, le cortisol affaiblit les défenses immunitaires, et les corticoïdes mettent en sommeil l'activité des glandes surrénales.

Le test au Synacthène® détermine si les glandes surrénales sont actives ou non et permet de doser le cortisol. Le médecin doit se poser régulièrement la question du dosage des traitements antirejet, mais on constate que le prescripteur ne s'interroge pas quant à la question de la remise en cause du traitement corticoïde. Les patients posent la question : « Pourquoi les tests ne sont-ils pas faits régulièrement, pour aider au redémarrage des glandes surrénales ? » Peu d'études sur ce sujet ont été réalisées en France selon Jean Navarro, alors qu'aux USA on n'hésite pas à pratiquer ces tests. Les études engagées outre-Atlantique montreraient qu'il y a peu de différences entre le suivi ou l'absence d'une corticothérapie. On constate des différences de protocoles entre spécialistes, et aussi entre

équipes dans les centres de transplantation. Cependant, il ne semble pas y avoir de consensus national sur le sujet.

La journée « Transplantation et Mucoviscidose » du 23 novembre 2016 a mis en lumière les situations suivantes :

- La demande des patients en matière de réévaluation de traitement corticoïde post-greffe ;
- La validité du test au Synacthène® ;
- Le fait que la communauté médicale européenne n'engage pas assez d'études sur le sujet, sans doute en raison des désaccords entre médecins ;
- Les questionnements récurrents sur l'emploi différent des corticoïdes dans chaque centre, illustrant parfois le fonctionnement assez inadapté de VLM aux interrogations des patients. Le Conseil Scientifique de la Recherche et le Pr. Jean Navarro ont été saisis de cette question difficile. Face à l'opposition marquée de Pierre Guérin, précédent président de VLM, le Conseil des Patients a invité le Professeur Navarro à sa réunion du 18 mars 2017, pour lui demander son avis sur les possibilités de faire avancer la recherche sur les protocoles de corticothérapie chez les patients greffés. Tout en considérant comme discutable la systématisation de la corticothérapie, il les a rassurés quant à la faisabilité d'une étude clinique sur la corticothérapie post-greffe, liée à l'avis du Conseil Scientifique de la Recherche et à une recherche de consensus parmi les cliniciens. Cette intervention du Conseil des Patients est une illustration parlante du rôle de l'association quant à cette question. Les patients, en l'absence de réponse du corps médical, pourraient interrompre d'eux-mêmes leur corticothérapie, sans en évaluer véritablement les risques. Ces inquiétudes portées par les patients ont eu comme autre conséquence la publication d'un dossier complet sur le sujet dans la Lettre aux Adultes¹³⁵.

3.4 L'apparition de nouvelles maladies, dont le cancer

On constate que l'augmentation de la durée de vie grâce à la transplantation pulmonaire peut entraîner la survenue de comorbidités, qui n'existaient pas chez des

¹³⁵ Conseil Médical de VLM, « Comprendre les corticoïdes », *La Lettre aux Adultes*, n° 73, été 2018, p. 17-20.

patients plus jeunes et non greffés¹³⁶. Parmi elles, le cancer, responsable de 30% des décès post-greffe. Ce sujet semblerait quelque peu tabou, puisqu'on a entendu en 2016 un membre du conseil d'administration de l'association déclarer : « Il faut éviter d'en parler, ce sujet est anxiogène...¹³⁷ »

En juin 2017, le Conseil des Patients a sollicité le Département Recherche associatif, quant à l'émergence de cancers chez les patients muco, et quant aux éventuels liens entre cancer, mucoviscidose et transplantation. L'état des lieux qui en ressort montre que, déjà, les patients muco non greffés ont 3,5 fois plus de risque qu'une personne non atteinte de la maladie de développer un cancer colorectal. Ce risque est plus élevé à partir de 40 ans et il apparait encore plus important chez les patients muco greffés. Dans la foulée, une recension des articles traitant du sujet a mis en lumière la place croissante de la relation mucoviscidose/transplantation/cancer, entre autres celle du cancer colorectal¹³⁸. De fait, les immunosuppresseurs ont un effet sur l'immunité générale du corps, et le système immunitaire d'un patient greffé n'est plus aussi efficace dans l'élimination des cellules cancéreuses. Quant aux lymphomes non-hodgkiniens, « ils représentent 21 % des cancers chez les greffés versus 5 % chez les sujets immunocompétents ; le risque de développer des lymphomes post-transplantation est de 10 % après une greffe de poumon et de 8 % après une greffe de cœur¹³⁹. » Chez les greffés, le traitement immunosuppresseur empêche la destruction des lymphocytes B par les lymphocytes T, et les premiers prolifèrent en se transformant en lymphome. La réduction temporaire du traitement immunosuppresseur

¹³⁶ L. Regard L, P.-R. Burgel et al, *Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique*, Revue de Pneumologie Clinique, n° 707, septembre 2018, p. 1-13.

R.-M. Knotts et al, « Cystic fibrosis is associated with an increased risk of Barrett's esophagus », *Journal of Cystic Fibrosis*, novembre 2018.

¹³⁴ Intervention de Sylvie Zeller, ancienne secrétaire générale de l'association, dans les allées des Entretiens de la Mucoviscidose à Lille en mars 2016.

¹³⁸ M. Safaeian et al, « Risk of colorectal cancer after solid organ transplantation in the United States », *American Journal of Transplantation*, n° 20, 2015, p. 1-8.

D.-E. Niccum, J.-L. Billings, J.-M. Dunitz, A. Khoruts « Colonoscopic screening shows increased early incidence and progression of adenomas in cystic fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016.

¹³⁹ G. Sébahoun, « Les traitements immunosuppresseurs augmentent les risques de cancers », *Journal International de Médecine*, 6 mars 2018.

permet une régression du lymphome dans 20 à 80 % des cas. « La surveillance d'un rejet de greffe est essentielle pendant cette période (37 % de rejets aigus)¹⁴⁰ ».

Suite aux décès de deux membres du conseil des patients en 2017, puis en 2019, et aux enquêtes menées sur les réseaux sociaux, une saisine directe du conseil médical a été lancée par le conseil des patients; la réponse, plutôt rapide, a été fournie en une seule page : la prévalence de certains cancers serait en effet plus importante chez les patients atteints de mucoviscidose. On soupçonne ainsi que certains cancers dermatologiques soient sous-évalués chez les patients greffés. Le conseil médical en a profité pour fournir quelques préconisations pour les cancers digestifs. Quant à la question du dépistage du cancer colorectal, acte invasif qui passe par coloscopies régulières, elle pose de sérieux problèmes chez les patients muco. Pourtant, une étude américaine a prouvé qu'un patient muco sur deux, âgé de plus de 40 ans, développe des polypes dans le colon. Or, la coloscopie reste l'examen de référence pour dépister le cancer colorectal (selon les recommandations américaines, une coloscopie à partir de 30 ans, sinon une dans les deux ans qui suivent la greffe, et la répéter tous les 5 ans si elle est normale, ou tous les 3 ans en présence de polypes). Ces questionnements soulignent le rôle d'interface du Conseil des patients et de l'association.

La thématique « Cancer et mucoviscidose » a été retenue pour être abordée lors des Journées Francophones d'avril 2018 à Lyon, ce qui a permis un échange ouvert entre soignants, patients et familles. La table ronde « Cancer et mucoviscidose : qu'en est-il ? » était animée par le Pr. Pierre-Régis Burgel (AP-HP Hôpital Cochin à Paris). Un résumé a été publié dans la Lettre aux Adultes¹⁴¹.

On a aussi assisté à la mobilisation de certaines équipes, comme celle du Pr. Isabelle Durieu, au service de médecine interne du CRCM de Lyon, qui a dirigé deux études financées par VLM :

¹⁴⁰ *Op. Cit.*

¹⁴¹ Noële (patiente), « Cancer et mucoviscidose : y a-t-il un lien ? », *La Lettre aux Adultes*, n° 73, été 2018, p. 15.

- la prévalence et persistance de l'infection au papillomavirus humain et des dysplasies cervicales dans une cohorte de femmes atteintes de la mucoviscidose, surtout à partir de 35-40 ans ;
- les comorbidités non-respiratoires observées chez les patients atteints de mucoviscidose transplantés respiratoires – Etude exploratoire de la cohorte Rhône-Alpes de 2004 à 2014.

Le plan stratégique « Cap 2020 » insiste sur les connaissances des patients, en proclamant : « Pour que les projets de recherche répondent aux priorités qui sont celles des patients, un groupe ressource sera mis en place et mobilisé¹⁴². » Ce groupe de patients, qui comporte en son sein un atelier « traduction », s'est penché sur un article rédigé par une équipe américaine et israélienne, et intitulé : « Un risque accru de cancers chez les patients atteints de mucoviscidose ayant subi une greffe pulmonaire »¹⁴³. Il en ressortait une exposition plus élevée au cancer colorectal et au lymphome non hodgkinien, en raison de l'administration des traitements immunosuppresseurs. Cette étude a permis d'encourager un dépistage précoce et fréquent des cancers en période post-greffe.

Entre autres réponses obtenues sur le même sujet, il convient de noter les recommandations du CRCM de Lyon (sollicité par des patients en 2019), à savoir la détection des cancers colorectaux par une fibroscopie gastrique tous les cinq ans. Cette intervention rencontre néanmoins deux difficultés essentielles : il s'agit d'un nouvel acte invasif chez les greffés, et la préparation colique est compliquée par un transit intestinal souvent ralenti, parfois 3 litres de PEG¹⁴⁴ par jour pendant une semaine.

3.5 L'anticipation des données chiffrées en vue de la greffe

Les patients considèrent que l'on n'anticipe pas assez l'augmentation du nombre d'adultes muco, et parmi eux, les patients greffés... Il est pourtant démontré que les données chiffrées ont joué un rôle majeur dans la reconnaissance de l'idée-même de

¹⁴² Vaincre la Mucoviscidose, *Cap 2020*, site Internet associatif, consulté le 3 mars 2020.

¹⁴³ A.-K. Fink, E.-L. Yanik, B.-C. Marshall, M. Safaeian, et al, « Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 16, n° 1, janvier 1997, p. 91-97.

¹⁴⁴ PEG : Polyéthylène Glycol, commercialisé sous le nom de Macrogol (sur prescription) ou Transipeg.

mucoviscidose. C'est ainsi que les patients, qui forment désormais une population réelle et autonome, ont pu participer à l'anticipation des données quantitatives relatives à leur pathologie, et à sa prise en charge. L'étude épidémiologique des Professeurs Gilles Rault et Claude Férec, ainsi que les travaux de Nadine Pellen ont participé largement à cette reconnaissance. Les patients aimeraient que ces prospectives soient désormais élargies aux questions relatives à l'organisation de la greffe pulmonaire, afin d'anticiper les besoins et les ressources réels dans les structures opératoires (nombre de lits d'hôpital, spécialisation du personnel...).

Un outil d'exploitation des données chiffrées se révèle extrêmement utile pour réaliser cet objectif : c'est le Registre National de la Mucoviscidose. Il y est indiqué que « le pourcentage des patients greffés adultes reste stable à 21,7%. Il augmente en nombre absolu (843) ce qui conduit au développement d'un suivi partagé en post greffe entre centres de transplantation et CRCM¹⁴⁵. » D'un point de vue plus sociologique, on y apprend que « parmi les 18-65 ans, 43% ont une activité professionnelle. Sont étudiants et étudiantes 55% des 18-25 ans et 43,6% des adultes vivent en couple¹⁴⁶. » Les deux pages du registre consacrées aux transplantations sont très complètes, et traitent des caractéristiques des patients en liste d'attente, et de celles des transplantés pulmonaires. Est également bien signifiée par graphiques l'évolution du nombre du nombre annuel de transplantations de 1992 à 2017.

Il est à parier que le croisement des données médico-administratives du Système National des Données de Santé avec celles du Registre va permettre de mieux décrire la description de la prise en charge et des coûts associés à la mucoviscidose en France. Anticiper les évolutions du parcours du patient en attente de greffe, et celui du patient greffé, et être force de proposition vis-à-vis des pouvoirs publics pour une offre de soins adaptée, dans un contexte de modalités nouvelles de financement des maladies chroniques est un enjeu important pour la communauté muco.

¹⁴⁵ VLM, *Registre National de la Mucoviscidose*, bilan des données 2017, p. 3.

¹⁴⁶ *Ibidem*.

3.6 Les connaissances des patients greffés

3.6.1 La décision médicale partagée dans le domaine de la transplantation

Interrogé sur ses relations avec VLM, le Pr. Marc Stern souligne qu'il accepte de collaborer avec une association de patients, mais davantage comme lieu de rencontre et d'échanges, d'accueil et de compréhension de l'autre, et non pas comme lieu de pouvoir ou de vérité, de part et d'autre. Il fait confiance à l'expérience de la maladie, mais peut-être davantage à l'expérience de la vie ! Il se dit d'ailleurs souvent impressionné par la maturité des jeunes patients muco, qu'il considère comme un modèle de croissance. Il a aussi remarqué l'importance accordée à l'environnement, auquel le patient se montre particulièrement sensible¹⁴⁷.

Le Dr. Marc Stern ne peut donc être que sensible aux questions liées à la décision médicale partagée, malheureusement peu développée en France de nos jours. De fait, les outils d'aide à la DMP sont une denrée rare dans le domaine de la mucoviscidose. Mais le seul qui était bien rodé concernait justement la préparation à la greffe pulmonaire ! Mis en place par une équipe canadienne, il est désormais disponible sur Internet, en anglais, mais aussi avec une version française¹⁴⁸. Il est décliné en deux documents de huit pages, selon que l'on est colonisé par *Burkholderia Cepacia*, ou pas. Ils comprennent tous deux, de nombreuses cases à cocher, de l'étape 1 (« réfléchissez à la manière dont la mucoviscidose vous affecte ») à l'étape 5 (« dressez un plan d'action »).

3.6.2 Le développement de l'éducation thérapeutique quant à la greffe pulmonaire

Face à la timidité ambiante qui entoure la mise en place de la DMP, et en vue d'engager une action plus collective, on peut compter sur l'ETP, qui met en valeur, elle aussi les connaissances des patients greffés.

- L'ETP chez les patients greffés revêt une importance particulière, même si le groupe qui lui était spécifiquement dédié, le GETTAM, a été dissous pour se lier avec le GETHEM

¹⁴⁷ Entretien avec le Pr. Marc Stern, le 27 avril 2017 au siège de VLM.

¹⁴⁸ Voir le site web [en ligne] <<https://decisionaid.ohri.ca/francais/outdec.html>>, (consulté le 12 février 2020).

en 2017¹⁴⁹. Notons qu'un article de 2013 paru dans la *Revue des Maladies Respiratoires*¹⁵⁰ a permis au GETTAM d'élaborer un référentiel de compétences d'auto-soin et d'adaptation du patient adulte transplanté pour mucoviscidose. Ce groupe pluridisciplinaire du GETTAM, animé conjointement par la SFM et par VLM¹⁵¹, réunissait parents et professionnels impliqués dans la transplantation, ainsi que des patients, et il travaillait donc sur les aspects spécifiques à la greffe. La même année, le GETTAM a mené une enquête sur les besoins éducatifs du patient transplanté à partir de 39 dossiers de patients¹⁵² : traitements (dont les immunosuppresseurs et les corticoïdes), problématiques des anti-rejets, des voyages, du désir d'enfant, de la reprise du travail... Les questions relatives à l'ETP chez les patients greffés sont désormais abordées dans les Rencontres Adultes, comme à Saint-Malo en 2012 ou à Nancy en 2015. Il semblerait que l'information délivrée aux patients en attente de greffe soit assez peu dispensée : le GETHEM s'est donc donné pour objectif de présenter les pratiques d'information quant à la greffe pulmonaire à travers un projet dédié : « ModeInfoGreffe ».

Dans les situations de patients greffés, les questions se posent avec encore davantage d'acuité :

- La possibilité d'être mis, ou de se mettre, à la disposition de la science, en tant que « cobaye » potentiel... Leur nombre est-il suffisant pour satisfaire les besoins ?
- Pourquoi les patients sont-ils souvent sollicités au stade de la pré-greffe, surtout pour tester les médicaments en double-aveugle, et qu'ils ne le sont plus en post-greffe ?

De fait, une fois greffés, les patients semblent écartés de la recherche, exceptés dans le cadre de registres (Registre National de la Muco, cohorte COLT, étude PHARE-M...). Cette situation ne satisfait pas les patients greffés, qui demandent à ce que les laboratoires développent de nouveaux médicaments en tenant compte de leur situation. De plus, les

¹⁴⁹ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 8.2.2.

¹⁵⁰ C. Marchand et al. « Motivations et freins à la greffe chez patients, aidants et médecins dans la mucoviscidose », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 30, n° 7, 2013.

¹⁵¹ V. David « Informer c'est bien, éduquer c'est mieux ! », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 19.

¹⁵² I. Danner-Boucher, N. Dufeu, « Vivre avec ses traitements après la greffe », 3^{èmes} Journées Francophones de la Mucoviscidose, Lyon, avril 2018, présentation PPT de 45 pages.

nouveaux médicaments prescrits pour la mucoviscidose ne sont pas testés chez les patients greffés : cela semble être le cas du Lumacftor[®] ou de l'Ivacaftor[®]. De plus, ces médicaments récemment mis sur le marché ne sont généralement pas prévus pour le cumul muco + greffe + corticothérapie + diabète... Le conseil des patients a saisi le département scientifique à ce sujet ; sa directrice a répondu que la saisine avait été intégrée dans une note d'intérêt. Mais en l'absence de la version complète de ladite note, le conseil des patients ignore donc les argumentaires développés par la note d'intérêt.

Des patients estiment que VLM devrait être plus proactive envers les laboratoires ; selon certains, les appels d'offre devraient provenir de l'association, exprimant ainsi la problématique : « nous avons besoin de tel médicament pour soigner tel problème... ». Cette question rejoint les thématiques de recherche posées lors de la Journée Patients/Chercheurs, intitulée « Vers un nouveau dialogue », et organisée par l'Inserm à l'Institut Pasteur de Paris le 18 mai 2017 :

- Quelle place historique pour les patients dans la recherche ? Et quelle place aujourd'hui ?
- Quels outils pour mieux faire communiquer patients et chercheurs ?
- Comment faire participer les patients à la définition de priorités de recherche qui les concernent ?
- Comment faire participer les patients au processus de la recherche (recrutement de patients, collecte de données...) ?
- Comment mieux communiquer les résultats globaux de la recherche vers les patients ?

VLM participait en tant qu'association de patients à cette journée capitale quant aux relations entre le monde des patients et celui des chercheurs, ce qui paraît un investissement médico-social louable. Cependant, des membres autres que la directrice scientifique étaient-ils bien présents pour faire remonter les doléances des patients eux-mêmes ? J'ai pu remarquer cette situation lors de participations à de telles journées organisées par l'Inserm ou le GRAM : la représentation associative est bien assurée, ce qui fonde bien la problématique de cette étude relative au rôle des associations de patients dans la recherche biomédicale, et on ne peut que s'en réjouir. Mais en dehors des responsables associatifs, qui

ne sont pas forcément des patients (c'est même un choix stratégique de VLM), fait-on bien appel aux patients « sur le terrain » de la maladie et du soin au long cours ? Il ne faut pas douter de la qualité de relais assuré par les directeurs scientifiques ou médicaux, au nom des patients concernés, mais il semblerait que ces derniers aimeraient être davantage associés, jusque dans certaines orientations thérapeutiques. Ils reprennent à leur compte la fameuse sentence du défenseur des patients Peter Kapitein, fondateur du mouvement Inspire2live¹⁵³ : « *We want to be at the table, not on the menu!* »

3.7 La prise en charge des frais afférents à la greffe

Il est rapporté que de plus en plus de médecins refusent la prise en charge financière des frais de transport, que ce soit en situation de pré-greffe ou de post-greffe. Les médecins hospitaliers semblent s'en remettre aux médecins traitants pour remplir les demandes de bon de transport. La procédure exige des envois postaux par lettre recommandée avec accusé de réception, pour éviter les dossiers « égarés » dans les services de la CPAM. Les refus de prise en charge existent assez fréquemment, et les patients doivent donc s'en référer aux tribunaux de la Sécurité Sociale, une démarche lourde et retardant les demandes. Enfin, il faut ajouter les amendes de la CPAM, infligées aux médecins qui prescrivent trop de bons de transports.

On assiste donc à un déremboursement de ces frais de transport, malgré l'éloignement géographique du domicile par rapport au CRCM ou au centre de transplantation. Selon Pierre Parrad, du conseil des patients, cette situation est induite par les politiques de santé publique, afférentes à la CPAM ou à d'autres instances¹⁵⁴. Ce conseil demande donc une prise en charge systématique et intégrale des frais de transport (Véhicule personnel, VSL ou ambulance), sans restriction kilométrique, que ce soit pour les consultations ou les hospitalisations. C'est l'état de santé général et la fatigue qui doivent être considérés en tout

¹⁵³ Inspire2Live consiste à rassembler patients, chercheurs et cliniciens pour lancer un mouvement dont l'objectif est de travailler ensemble au niveau international afin de maîtriser le cancer et de mener une vie heureuse et saine en harmonie avec celui-ci. Ce mouvement met toujours le patient au centre du soin.

¹⁵⁴ Sont pointées du doigt : la MDPH, la CAF... dont peut dépendre la prise en charge de certains frais. Les procédures sont répétitives et décourageantes pour les patients. Certains organismes compteraient sur les taux de non-réclamation (par méconnaissance ou « phobie administrative »), sans quoi cela leur coûterait fort cher !

premier lieu, de même que les précautions d'hygiène pour éviter le risque de se voir contaminé par des maladies opportunes dans les transports en commun (surtout en période de crise sanitaire Covid-19).

Certains patients attentifs de l'association signalent une récente initiative originale et positive¹⁵⁵, pas relayée partout, et pas toujours acceptée par les CPAM et les régimes spéciaux : il s'agit d'une procédure de remboursement de transport personnel, en trois clics et en moins d'une semaine : « MRS – Mes Remboursements Simplifiés ». Plus de 50 000 utilisateurs y ont eu accès en 2020, pour plus de 165 000 demandes, et on peut constater un délai de remboursement autour des quatre jours.

Un paradoxe est pointé par le conseil des patients : soit l'hôpital est proche mais sa fréquentation est assez faible ; soit l'hôpital est éloigné, mais avec une grosse file active. D'où la question du même conseil : compétence et proximité sont-elles incompatibles ? VLM a fait le choix de financer certains postes dans les centres importants ; néanmoins, un centre dont la file active est inférieure à 50 patients ne peut être compté comme CRCM, mais simplement comme un centre de soins dédié (ancienne appellation : centre-relais).

Outre les frais de transport, il faut considérer ceux liés aux traitements : médicaments et matériels prescrits, médecines complémentaires, actes de prévention, activités sportives par un coach en APA¹⁵⁶, autant de produits et actes pas ou mal remboursés par la Sécurité Sociale. Le conseil des patients s'est plusieurs fois insurgé contre les participations forfaitaires, allant de 0,50€ pour une boîte de médicaments à 4,00€ pour un examen biologique, un principe normalement limité à 50,00€/an au total. La CNAM a mis en place un système de calcul plutôt opaque et difficile à contrôler, qui aboutit à une somme totale bien supérieure aux 50,00€ annoncés ! Les atermoiements du conseil des patients à ce sujet n'ont pas vraiment fait bouger les lignes, mais ils ont le mérite de dénoncer une situation injuste pour les malades, en raison de frais non-remboursés et faciles à prélever sur des personnes vulnérables. En revanche, la même CNAM est encouragée à dénoncer la trop

¹⁵⁵ Voir le site web de l'Assurance-Maladie, [en ligne] <<https://www.mrs.beta.gouv.fr/>>, (consulté le 14 juin 2020).

¹⁵⁶ APA : Activité Physique Adaptée.

faible substitution des médicaments princeps par des génériques, ainsi que le trop grand nombre d'arrêts-maladie.

De plus, le dossier « Demande de remboursement exceptionnel de soins coûteux »¹⁵⁷ se révèle décourageant à remplir, et il exige un impressionnant nombre de pièces à fournir. La voix des patients réunis en association joue un rôle important dans cette situation qu'ils jugent peu admissible : ainsi, certaines mutuelles complémentaires se mettent à proposer timidement des aides individuelles « sport et santé ».

La politique de l'État en matière de remboursement ne paraît pas cohérente, car certains patients se voient contraints de faire des choix cruciaux en matière de thérapies possibles : une hospitalisation à l'hôpital public pour éviter les frais ? L'abandon des soins, car non-remboursés ? Engagement de frais lourds pour un voyage vers le CRCM ou le centre de greffe, sans perspective de remboursement ? D'un point de vue général, pour les frais générés par la greffe pulmonaire, les patients estiment que, plutôt que distribuer des aides ponctuelles et répétées, il conviendrait plutôt de lutter, par des actions de lobbying auprès des pouvoirs publics, pour faire évoluer la législation en faveur des droits. VLM devrait, selon des patients interrogés, essayer de se situer sur ce créneau-là.

3.8 Questionnements éthiques fondamentaux des patients

Les patients muco savent qu'ils peuvent bénéficier de la mise à disposition de nouveaux organes pour pallier leur déficience respiratoire. Ce qui est permis par la loi ne les empêche pas de (se) poser des questions fondamentales quant à l'acte de transplantation : celui-ci dépasse de loin la simple faisabilité technico-chirurgicale. Ainsi n'est-il pas anodin de pouvoir respirer et vivre avec l'organe d'un autre, et on peut imaginer que des processus de ré-identification et de reconnaissance sont à l'œuvre... Il convient de les reconnaître. Des patients s'interrogent également sur l'opportunité de requérir un « statut » de personne greffée, qui prendrait en compte toutes les spécificités liées à ce nouvel état de fait, avec toutes les réponses qu'on peut y apporter. VLM a régulièrement été sollicitée quant à cette question du statut du greffé, sans que des réponses définitives, voire

¹⁵⁷ Proposé par exemple par la MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale).

satisfaisantes, aient pu y être apportées. Néanmoins, les patients ne désarment pas et ils poursuivent leur quête d'une certaine reconnaissance spécifique auprès de l'association et de la société. Il revient à l'association d'accompagner ces légitimes questionnements !

L'association, et les patients qui en sont membres, qu'ils soient transplantés ou en voie de l'être, peuvent aussi s'appuyer sur les questions éthiques posées par la greffe, telles qu'elles ont été portées dans les derniers débats pendant les Etats Généraux des deux dernières révisions de lois de bioéthique¹⁵⁸.

3.8.1 Vivre avec l'organe d'un autre

Une réflexion sur l'acte de « recevoir un organe », et donc aussi sur celui de « donner un organe » est inévitable, spécifiquement dans le cadre de la transplantation pulmonaire. En effet, les poumons sont l'organe vital responsable de la production de souffle, ce dernier étant l'un des signes premiers de l'apparition et de la permanence de la vie. Preuve en est, ce « cahier partenaire » paru en octobre 2016 dans la revue mensuelle « Sciences et Avenir », ayant pour titre : « Respirer avec les poumons d'un autre », et qui est cité à plusieurs reprises dans le présent travail¹⁵⁹. Il n'est pas rare de rencontrer des patients qui engagent une réflexion philosophique, anthropologique, voire éthique ou même religieuse sur l'acte même de respirer, de prendre son souffle (et bien-sûr d'en manquer...), de vivre « à pleins poumons ». Il ne paraît pas impossible que ces questions touchent également les

¹⁵⁸ Pour une étude plus exhaustive de cette question, je renvoie aux travaux récents de :

R. Quéré « Enjeux éthiques des prélèvements d'organes et de tissus : vers un utilitarisme de la mort ? », dans : - E. Hirsch (dir.), *Traité de bioéthique. II - Soigner la personne, évolutions, innovations thérapeutiques*, Toulouse, ERES, « Espace éthique - Poche », 2010, p. 657-670.

O. Lesieur « Fin de vie programmée et don d'organes : enjeux individuels, communautaires et prudents », Thèse de doctorat en éthique biomédicale, Université Sorbonne Paris-Cité, 2015.

A. Nicolas-Robin « Le don d'organes : toujours plus ! Toujours mieux ? Application de la théorie morale conséquentialiste à la pratique du prélèvement d'organes », Thèse de doctorat en sociologie, Université Paris-Saclay, 2016.

C. Guillaume « La connaissance des circonstances du don d'organes modifie-t-elle l'acceptation de la greffe ? », mémoire de DIU en Éthique en Santé, EREARA, Université Claude Bernard Lyon 1, 2016.

¹⁵⁹ Collectif, « Respirer avec les poumons d'un autre », *Sciences et Avenir*, n° 836, Paris, octobre 2016, pages 81 à 84.

professionnels de l'acte chirurgical thoracique, face à un/des poumons en voie de détérioration. Selon l'anthropologue Michèle Fellous, la question de l'identité du greffé revêt un aspect paradoxal qu'elle exprime ainsi :

L'écoute des personnes ayant traversé l'épreuve du dépérissement d'un de leurs organes vitaux puis d'une renaissance à travers l'organe d'un autre suscite un questionnement quant à notre conception convenue de l'identité et des repères qui la fondent. Le greffé doit survivre en résolvant une série de dilemmes qui sont des défis à la logique courante des sociétés développées : être un et multiple en même temps, porter en soi un mort vivant, devoir la vie à la mort concrète et immédiate d'un autre, revenir d'une mort prochaine annoncée¹⁶⁰.

Quant au philosophe Jean-Luc Nancy, lui-même greffé du cœur et des poumons, il raconte, dans un petit livre qui a connu un certain succès :

On sort égaré de l'aventure. On ne se reconnaît plus : mais "reconnaître" n'a plus de sens. On n'est très vite qu'un flottement, une suspension d'étrangeté entre des états mal identifiés, entre des douleurs, entre des impuissances, entre des défaillances. Se rapporter à soi est devenu un problème, une difficulté, une opacité : c'est à travers le mal, ou bien la peur, ce n'est plus rien d'immédiat – et les médiations fatiguent¹⁶¹.

Il convient donc d'intégrer la greffe aux deux identités qui constituent l'être humain : l'identité biologique et l'identité psychologique. Il convient d'en tenir compte, même si tous les greffés ne l'expriment pas aussi clairement que Michèle Fellous :

Dans la philosophie morale de nos sociétés, la personne n'est pas conçue comme le résultat d'une addition ; sa dignité implique l'idée d'un tout, d'une indivisibilité qui suggère une identité unifiée, une singularité indisponible, inviolable. Or l'organe greffé est un ajout à cette unité dont l'assimilation totale

¹⁶⁰ M. Fellous, « Soi-même et un autre : l'identité paradoxale du greffé », *Cités* 21, Paris, Presses Universitaires de France, vol. 1, n° 21, 2005, p. 47-55.

¹⁶¹ J.-L. Nancy, *L'intrus*, Paris, Galilée, 2000.

est impossible. Ainsi, même s'il le souhaitait, le patient ne peut « oublier » qu'il porte en lui l'organe d'un autre par les médicaments et anti-rejets qu'il prendra toute sa vie. Il ne peut non plus se dissocier totalement de cet organe au risque d'un clivage invivable. Chaque patient devra reconstruire son schéma corporel en ayant fait le deuil de son organe perdu et en intégrant « l'autre » non assimilable [...] L'expérience de la greffe est une expérience extrême qui amène à une restructuration de l'existence. Les patients vivent une rupture sociale puisque la plupart ne peuvent plus exercer leur emploi, du fait de leur fatigabilité et de l'intensité du suivi médical. La plupart des assurances rechignent à les accepter ; les banques, à leur accorder des prêts. Les familles sont ébranlées par leur traversée et la perspective éventuelle d'un rejet : dépression, séparation, fuite des enfants sont fréquents... Psychiquement le patient doit réélaborer son rapport au monde : une vie précaire, au jour le jour, sans savoir de quoi demain sera fait, une série de deuils et de renoncements coûteux : deuil des enfants à naître, en particulier pour ceux qui n'en ont pas eus, deuil d'une vie professionnelle... Ils doivent alors réorienter radicalement leur vie, investir de nouveaux champs, trouver en eux et dans leur entourage des ressources pour le faire.¹⁶²

Il peut aussi être intéressant de se pencher sur l'existence ou non d'une telle réflexion au sein-même de l'association, afin de pouvoir écouter les questions des patients, et de favoriser le débat quant aux propositions les plus appropriées.

A cet égard, les réflexions de Pierre Parrad¹⁶³ peuvent paraître pertinentes :

- A qui appartient le greffon ? Est-ce mon greffon ? Est-il l'organe de mon donneur ?
- Est-ce que je pense, je rends hommage, à mon donneur ? De quelle manière ? A quelle fréquence ?
- Est-ce que j'aurais souhaité connaître mon donneur ? Ses proches ?
- Ai-je fait un geste ? Prononcé une parole pour dire merci ?
- Mon donneur vit-il en moi ? Est-ce que l'âme de mon donneur vit en moi à travers le greffon ?

¹⁶² M. Fellous, « Soi-même et un autre... », *Op. cit.*

¹⁶³ P. Parrad, courrier du 28 mai 2017.

- Quid de mes croyances religieuses, versus ma confiance en la science ?

Quant au positionnement associatif sur cette question, Pierre Parrad estime qu'elle est essentiellement patient-dépendante, et que VLM ne peut prétendre à un corpus formalisé d'idées quant à cette question éthique de premier plan. L'association peut par contre favoriser des lieux de rencontre et de parole sur cette question, comme dans le cadre des rencontres annuelles de patients adultes.

Le don d'un organe suppose que l'on puisse accepter au moins une partie de l'autre en soi. Même si, par la greffe pulmonaire, l'on ne respire pas avec le souffle d'un autre, il s'agit bien des poumons d'un autre, le donneur, qui sont sollicités. Se pose alors la question des liens qui unissent le donneur et le receveur. Il est intéressant de s'appuyer sur les travaux du Dr. Jean-Benjamin Stora, auteur d'une étude, plutôt psychosomatique, sur la vie avec une greffe¹⁶⁴. Ce dernier expose 19 cas de patients greffés, essentiellement du rein ou du cœur. Pour la greffe bi-pulmonaire, il conviendra peut-être d'y apporter de nouveaux éléments, plus proches de la greffe d'un autre organe « noble », le cœur, dont la fonction est également indispensable à la respiration et à la vie. Il s'agira entre autres de se pencher sur l'énigme psychologique (et éthique ?) de l'acceptation de la greffe : peut-il y avoir un rejet psychologique du greffon ? Toute une réflexion est engagée quant à la situation du receveur, qui implique que l'on puisse « vivre des accidents (et de la mort) d'un autre, attendre la mort d'autrui¹⁶⁵ ». Le cinquième chapitre de l'ouvrage de Benjamin Stora évoque « l'inquiétante étrangeté » de la vie d'une personne transplantée : vivre avec l'autre en soi suppose une nouvelle qualité de vie des personnes greffées et vis-à-vis de leur entourage. Une des clefs proposée par l'auteur consiste à « établir des relations entre les organes, les fonctions somatiques et l'appareil psychique... en d'autres termes à examiner l'unité psychosomatique inter-reliant tous les niveaux du vivant... en intégrant la psychanalyse et les nouvelles disciplines médicales telles que : psycho-neuro-immunologie, neuroendocrinologie, psychopharmacologie et neurosciences¹⁶⁶... »

¹⁶⁴ J.-B. Stora, *Vivre avec une greffe, accueillir l'autre en soi*, Odile Jacob, Paris, 2005.

¹⁶⁵ *Op. cit.*, chapitre III, p. 57-59.

¹⁶⁶ *Op. cit.*, annexe 6, p. 138 et suivantes.

Il convient de compter sur le traumatisme psychique généré par la greffe des organes d'une autre personne, et qui plus est, décédée. La question inévitable à toute personne greffée est la suivante : « Qu'en est-il de cet autre ? Sera-t-il idéalisé, encombrant avec le risque d' « être deux » dans un seul corps, ou bien banalisé, adopté plus simplement ?¹⁶⁷ » La période qui suit la réanimation est celle de l'adaptation à un nouvel organe, voire de son « adoption » : adopter des organes comme étant siens, alors qu'ils proviennent d'un autre ; se les approprier en évitant un surcroît de culpabilité... Ces questions renvoient à l'identité du donneur, à son anonymat, aux souhaits éventuels ou aux pensées de décès d'un donneur lors d'une attente qui aura pu être longue et pénible...

Après ces considérations générales sur les « relations » donneur/receveur, il me paraît particulièrement opportun de livrer la réflexion existentielle de Pierre Parrad, en réponse aux questions qu'il posait auparavant. Je reviens donc à son témoignage, reproduit dans sa quasi-intégralité, un témoignage qui m'a beaucoup marqué :

Je ne sais pas qui est mon donneur. Peu de temps après ma greffe, j'ai été à un examen avec un extrait de mon dossier médical dans lequel j'ai trouvé le numéro Cristal de mon donneur et des indications des lieux et causes du décès. J'ai parcouru le document, sans en mémoriser les informations.

[Ayant reçu une scolarisation chrétienne,] j'ai eu ce questionnement : dans mes prières, demander à Dieu de vivre, n'est-ce pas lui demander de tuer quelqu'un pour que je puisse vivre ? Quelle horreur ! Je correspondais alors avec mon ancien professeur de français du collège, religieuse de la Miséricorde, devenue mère supérieure de son couvent. Je lui ai partagé mon questionnement. Et voici sa réponse : « Dieu ne tue pas ! Il y a aussi les aléas de la vie, les accidents, qui échappent à Dieu ». En quelques phrases, la question était évacuée. Je me préparais à mourir : les médecins m'avaient donné trois mois d'espérance de vie, et la moyenne d'attente était d'un an environ. Dans ma tête, le cheminement était fait, la mort était la règle, la vie était une option plus que facultative. Lorsque j'en ai parlé à certains membres de ma famille qui étaient venus me voir, c'est

¹⁶⁷ VLM, Guide « La greffe et la muco », 2006, p. 16.

ce qu'ils m'ont dit : « tu étais prêt à mourir, tu avais accepté la mort », d'où mon étonnement en me réveillant greffé.

Mon premier mot en me réveillant en réanimation au matin de la greffe, malhabilement griffonné sur une ardoise tenue par l'infirmière qui me veillait, ce fut : merci. Je ne pouvais pas exprimer autrement ce que je réalisais. Merci pour qui ? Pour quoi ? Je n'avais pas d'idée précise : pour mon donneur, pour Maman, pour les équipes médicales et autres... La législation sur le don d'organes n'autorise pas de communication directe entre la famille du donneur et le receveur. La communication peut se faire de manière indirecte, via l'Agence de Biomédecine. Une fois capable de le faire, toujours en réa, j'ai donc écrit un petit mot à destination de la famille ou des proches de mon donneur : 'Vous avez pleuré un mort, mais grâce à lui, j'ai pleuré de vie, merci'. Je n'ai eu aucune nouvelle, je ne sais pas si la famille ou les proches ont eu l'occasion de lire ce mot. Et je pense que cela appartient à ces personnes, chacun a sa façon de faire son deuil.

Ce greffon m'appartient maintenant. Il n'appartient plus à mon donneur. Il a été utile à mon donneur, il m'est utile maintenant. De temps en temps, je pense à mon donneur. Sans jamais faire de conjectures sur ce que pouvait être sa vie, je sais que grâce à lui, je suis en vie. Quelquefois, je m'en veux d'avoir été greffé, me disant que cette greffe aurait peut-être profité à plus méritant que moi. Tous les ans, le 4 mai au soir (j'ai été appelé à la greffe le 4 mai 2009 à 22h.00), j'accomplis un petit rituel pour mon donneur : prières, remerciement à lui et à ses proches qui ont, au final, fait le choix du prélèvement, bâton d'encens... De temps en temps, je dépose une bougie dans une église et l'adresse à tous ceux qui attendent autant qu'à tous ceux qui donnent.

C'est en 2010 que j'ai pris conscience que j'étais vivant, au bas d'une piste de ski particulièrement difficile pour moi. J'étais accompagné par Jean-Claude, un greffé rénal, sportif, moniteur de ski, qui emmène les greffés en stage à la montagne... Il m'encourageait lorsque je perdais pied : « Pierre, allez, vas-y fonce au lieu de réfléchir. Pense à ton donneur, tu lui dois cela, pense comme il serait heureux de voir que sa mort a servi à quelque chose ». Rien qu'en écrivant

*cela, les larmes me montent aux yeux, comme au bas de cette piste. Oui, je suis vivant ! Et c'est grâce à mon donneur et à tous ceux qui m'ont entouré*¹⁶⁸.

Chaque victoire sur la maladie entraîne donc des interrogations, des pensées, des impressions inévitables à l'égard du donneur et de sa famille, comme le souligne Benoît¹⁶⁹ participant aux Jeux des Transplantés à Perpignan organisés par « Trans Forme » en 2004 : « ... nous avons été copieusement applaudis quel que soit notre classement [dans un contre-la-montre cycliste de 10 km], et je ne pouvais m'empêcher de penser, en pédalant comme un beau diable, la tête et les yeux dans le guidon, que tous ces bravos s'adressent d'abord à tous ceux qui ont rendu la greffe possible et si efficace : le donneur et sa famille en premier lieu...¹⁷⁰ »

3.8.2 Le statut de greffé

En raison des spécificités assez exceptionnelles liées à la transplantation, l'association s'est posée la question de la définition d'un statut du greffé, et s'est décidée à soutenir la transplantation pulmonaire avec cet argument : lors de « l'appel du 12 juin »¹⁷¹, VLM annonçait qu'elle militait pour qu'un statut du greffé soit mis en place, afin de permettre, dès l'inscription sur liste d'attente, l'ouverture simplifiée et coordonnée d'un certain nombre de droits : soutien psychologique, aide-ménagère, congés spécifiques pour les proches... Cela rejoint l'un des deux objectifs essentiels, en termes de droits, que s'est assignée l'association en 2013, suite à la conférence de restitution des 33 projets de recherche en transplantation pulmonaire : quand la transplantation a été décidée par les médecins et acceptée par le patient, l'attente de la greffe doit être minimale. Il est insupportable d'attendre des jours, des semaines, des mois... On retrouve là le « coup de gueule » de Pierre Lemarchal, père de Grégory¹⁷² : « Mon fils nous a quittés le 30 avril

¹⁶⁸ P. Parrad, courriel en date du 30 octobre 2017.

¹⁶⁹ Benoît M. était le seul greffé des poumons pour cause de mucoviscidose à ces Jeux de Perpignan, et on n'y comptait qu'un seul greffé cœur-poumons.

¹⁷⁰ VLM, *Guide « La greffe et la muco »*, 2006, p. 31.

¹⁷¹ J. Lafond « L'appel du 12 juin », *Vaincre*, n° 134, août 2012, p. 10.

¹⁷² Il convient ici de rendre hommage à Pierre et Laurence Lemarchal, parents de Grégory, patient muco, dans leur combat pour la promotion de la greffe pulmonaire et le don d'organes. C'est rendre justice à l'impact

2007, à l'aube de ses 24 ans, faute de recevoir le greffon qui aurait pu le sauver. C'était déjà inacceptable il y a plus de six ans. »¹⁷³ Il convient donc que ces projets d'alors et les travaux actuels permettent d'augmenter notablement l'accès à la greffe.

L'action de VLM « Obtenir un statut de greffé » a vu la réalisation d'une brochure d'information, réalisée avec le soutien financier de la Fondation de la Famille (groupe Bayard). Consacrée aux aspects pratiques et sociaux de la greffe, cette publication était à destination des patients. Le groupe de travail de cette action était animé par la conseillère technique du département « Qualité de vie » de l'association. Néanmoins, peu de patients et de membres associatifs semblent avoir gardé le souvenir de l'action « Obtenir un statut de greffé », et les archives associatives à ce sujet sont pauvres ! Je me suis permis de poser la question du statut greffé aux six patients rassemblés lors de la journée « Mucoviscidose et Transplantation » en novembre 2016, mais le consensus ne semblait pas être au rendez-vous sur ce sujet, d'autant que la thématique de la journée en question était presque exclusivement consacrée aux questions médicales et de recherche.

Il conviendrait peut-être de chercher du côté des tensions entre statut de patient et rôle de malade, quelles que soient les pathologies. L'étude de Julien Biaudet se révèle éclairante pour aborder la question¹⁷⁴, même s'il s'agit exclusivement de la transplantation cardiaque. Le statut du patient renvoie à la définition qu'en donne l'anthropologue Ralph Linton : il s'agit de

la place qu'un individu donné occupe dans un système donné à un moment donné [...] La notion de « statut de patient » permet d'inscrire pleinement l'individu dans un système social particulier sans préjuger du rôle qu'il y tient. Il ne s'agit ni de le considérer a priori comme agent entièrement soumis à l'autorité toute-puissante du médecin, ni de le percevoir, à l'inverse, comme acteur tout à fait

médiatique de Grégory, lors de sa prestation télévisée, et suite à son décès (afflux de dons). Voir en annexe n° 19 : « l'association Grégory Lemarchal ».

¹⁷³ P. Lemarchal, *Focus Vaincre la Mucoviscidose*, 8 micro-pages, décembre 2013.

¹⁷⁴ J. Biaudet « Les patients greffés sont-ils malades ? », *Cahiers Philosophiques*, vol. 2, n° 125, 2011, pages 47 à 63.

*libre de ses décisions et pratiques, mais plutôt d'analyser les ressources, variables selon les individus et les situations sociales, qu'il peut mobiliser pour exercer ce pouvoir de négociation*¹⁷⁵.

On évoque souvent le statut du donneur d'organe, revendiqué par certaines associations, afin que celui-ci soit assuré quant aux remboursements des frais relatifs au don, aussi en termes de délais, afin de garantir qu'il ne subisse aucune perte financière ; un système qui se rapprocherait de la prise en charge des affections de longue durée (ALD) est proposé afin d'éviter l'avance de certains frais, notamment lorsque "l'intervention et le suivi induisent des coûts de transport importants" (patients ultramarins par exemple). Ce statut véritable lui conférerait une certaine neutralité financière. Le patient greffé ne pourrait-il pas lui aussi prétendre à un statut, celui de receveur, à l'instar de celui de donneur ? Ce questionnement rejoint la remarque d'une patiente greffée en 2002, malheureusement décédée depuis, s'exprimant à propos de la « normalité du greffé » :

*Même si vu de l'extérieur, rien ne me distingue plus d'une personne non-muco, je ne me situe plus dans la normalité. Mon parcours m'a rendue différente... Et puis, il me reste de mes années de muco une telle angoisse de l'avenir, toujours cette impression d'être en sursis, ce sentiment de « trop beau pour durer »*¹⁷⁶.

Le patient greffé, guéri des symptômes respiratoires de la mucoviscidose, se trouve parfois confronté à un discours paradoxal, entre autres celui de la Sécurité Sociale, qui consiste à déclarer que le patient n'est plus atteint de mucoviscidose, puisqu'il est greffé... et donc totalement guéri ! Cela rejoint la remarque d'Olivier Coustère : « Le patient greffé va parfois jusqu'à se revendiquer comme de nouveau capable de vivre une vie normale, au moins pour un certain temps. C'est une sorte de statut intermédiaire, de statut sans droit, entre le handicap et la normalité¹⁷⁷. » D'une part, c'est méconnaître les autres atteintes organiques provoquées par la mucoviscidose, entre autres sur les plans digestifs (pancréas,

¹⁷⁵ R. Linton, *Le Fondement culturel de la personnalité*, Paris, Dunod, 1968, p. 71.

¹⁷⁶ N. Trannois « Atelier Greffe avec le Docteur Haloun, pneumologue à Nantes », *La Lettre aux Adultes*, n° 54, hiver 2006-2007, p. 14-16.

¹⁷⁷ O. Coustère, « La place des associations de patients en transplantation », *Le Courrier de la Transplantation*, vol. IV, n° 4, décembre 2004, p. 224.

foie...), atteintes qui, elles, subsistent à la greffe pulmonaire. D'autre part, c'est déconsidérer les traumatismes occasionnés par la maladie passée, les soins incessants, l'intervention chirurgicale, le suivi post-greffe... Autant de conséquences d'une maladie grave, qui n'a rien perdu de sa chronicité, et qui nécessite donc une attention thérapeutique, certes renouvelée, mais bien présente en post-opératoire. Selon certains patients, VLM devrait s'attacher à « faire reconnaître la greffe comme si c'était une maladie, ou tout du moins comme les conséquences d'une maladie¹⁷⁸ ».

Il est à parier que la mise en place d'un statut stable et reconnaissable puisse aider les patients transplantés à faire valoir leurs droits et à recomposer une identité bouleversée par la transplantation. VLM devrait se montrer davantage attentif à cette question d'ordre psychologique, tout autant que matérielle. Je n'ai pas rencontré de véritable positionnement associatif sur le sujet, que ce soit du point de vue des patients concernés que des animateurs de VLM. Peut-être une réflexion éthique interne, accompagnée par le comité dédié et son président, le Pr. Pierre Jouannet, serait-elle la bienvenue ?

4. Discussion : transplantation versus recherche moléculaire ?

4.1 La voie prometteuse de la transplantation jusqu'à nos jours

La transplantation apparaît donc comme une technique chirurgicale imparable pour un certain nombre de patients parvenus « à bout de souffle ». Le constat de 2003¹⁷⁹ montre l'urgence de la promouvoir dans bon nombre de situations. Les patients réunis en association ont décidé de prendre les choses en main, et de faire bouger les lignes auprès des soignants, dont beaucoup se montraient déjà convaincus, mais aussi auprès des pouvoirs publics. La transplantation demeurait la thérapie de référence à l'âge adulte. Les résultats de plus en plus satisfaisants procuraient un effet d'entraînement en vue d'une pratique en routine de la greffe dans les centres dédiés. VLM ne s'y était pas trompée : il convenait d'apporter un soutien franc et massif à la transplantation... faute de mieux !

¹⁷⁸ P. Parrad, courrier en date du 8 décembre 2019.

¹⁷⁹ Voir dans cette cinquième partie, le paragraphe 2.1.

Les chiffres depuis 2013 sont encourageants, comme le montrent ceux des indications de greffe pulmonaire à destination des malades atteints de mucoviscidose, même si leur proportion baisse en valeur relative par rapport à l'emphysème/BPCO et à la fibrose pulmonaire. Quand on calcule la moyenne proportionnelle des greffes pulmonaires bilatérales, de janvier 1995 à juin 2018, la mucoviscidose concerne 21,7% d'entre elles. En valeur absolue, il semblerait que le récent ralentissement de la greffe muco soit dû à plusieurs facteurs : l'épidémie de grippe de l'hiver 2018 et la prise en charge des AVC limitant le nombre de donneurs en état de mort encéphalique¹⁸⁰.

Tableau n° 22 : Indication de la greffe pulmonaire pour la mucoviscidose

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nouveaux inscrits en attente de TP	98	72	86	86	82	75
% muco	26%	20%	23%	24%	19%	18%
Malades greffés	94	74	77	91	84	72
% muco	31%	23%	22%	25%	22%	19%

(Données Cristal/ABM du 6 mars 2019)

4.2 L'alternative transplantation/thérapie de la protéine

Il reste désormais à définir les priorités dans les choix thérapeutiques, en fonction de la progression de la maladie chez chaque patient, ce qui revient à évoquer la question de la médecine personnalisée, mais aussi en fonction du degré d'avancement de la recherche scientifique et médicale appliquée à la mucoviscidose.

Néanmoins, on peut parfois s'interroger sur la possible persévérance (certains iront jusqu'à dire « obstination ») de l'association à promouvoir le modèle thérapeutique de la greffe, quand on connaît ses contraintes, malgré les bons résultats, en fonction des profils.

¹⁸⁰ On peut aussi penser que certains patients vivent désormais dans l'espoir d'éviter l'épreuve de la transplantation en raison des avancées annoncées de la trithérapie Trikafta/Kaftrio !

Vu les progrès de la thérapie de la protéine CFTR et l'allongement de l'espérance de vie qui en découle, on peut se poser la question de savoir s'il ne faut pas investir davantage d'énergie dans la recherche moléculaire, dont les produits sont à prise certes contraignante (davantage que dans la recherche en transplantation pulmonaire), mais ne remettent pas en cause l'intégrité physique de la personne ?

La question de l'alternative « thérapie de la protéine/promotion de la greffe » est évidemment abordée par VLM, et celle-ci s'en explique sur son site web (tout en citant aussi la thérapie génique) :

Comme pour toute pathologie pour laquelle la transplantation sauve des vies, l'objectif est d'assurer une transition « vitale » en attendant de trouver d'autres traitements plus efficaces. C'est particulièrement vrai dans la mucoviscidose où les recherches sont orientées sur une correction du défaut génétique fondamental par thérapie moléculaire ou génétique, avec beaucoup d'espoirs. En attendant, toute notre reconnaissance va aux donneurs d'organes pour tous les patients atteints de mucoviscidose qui, sans ce geste, n'auraient pas connu des années supplémentaires pour respirer¹⁸¹.

Les questionnements actuels de certains pneumologues de la région Rhône-Alpes¹⁸² rejoignent le thème de cette alternative greffe/thérapie de la protéine. Ainsi, le Dr. Philippe Reix, pneumo-pédiatre et directeur du CRCM de Lyon-Est m'a répondu à ce sujet :

Il faut voir ces deux options comme des possibilités thérapeutiques ; l'une ne va pas sans l'autre. Les modulateurs de CFTR font partie des traitements symptomatiques, et les résultats des essais de triple combinaison nous laissent penser qu'ils auront un potentiel important pour modifier l'histoire de la maladie

¹⁸¹ VLM, Site web, page « Greffe et dons d'organes », mise à jour 2016, [en ligne] <<https://www.vaincrelamuco.org/decouvrir-lassociation/nos-positions/greffes-et-don-dorganes>>, (consulté le 22 septembre 2018).

¹⁸² Thème de la conférence du Dr. Philippe Reix lors de l'Assemblée Territoriale de VLM à Tassin-la-Demi-Lune en mars 2017, de même que l'entretien avec le Pr. Christophe Pison au CRCM de Grenoble le 21 décembre 2017.

(en bien). Cela devrait permettre de retarder/ralentir l'évolution de la pathologie respiratoire, et chez les plus sévères, retarder le moment de la greffe. Ces traitements permettront-ils d'éviter la greffe...je ne sais pas répondre à cela ; mais il n'y a pas d'opposition de ces traitements, juste une place différente dans l'historique de la prise en charge des patients¹⁸³.

4.3 Miser sur la trithérapie

En août 2019, de nouvelles approches thérapeutiques de lutte contre *P. Aeruginosa* par validation de l'embryon de poisson-zèbre en tant que modèle du monde vertébré, ont été mises au point en vue de la fabrication d'une molécule à activité anti-virulence. Quelques mois auparavant, en novembre 2018, la recherche moléculaire donnait lieu à l'essai en phase III du Symkevi[®], association du Tezacaftor (VX-661) et de l'Ivacaftor, nommée Symdeco aux États-Unis (pour les enfants de plus de 6 ans). Symkevi[®] a montré son efficacité à condition d'être administré en association avec le Kalydeco[®]. En Europe, il s'adresse aux patients âgés d'au moins 12 ans, non transplantés et porteurs soit de deux mutations F508del ou d'une mutation F508del combinée à l'une des 14 mutations résiduelles déterminées. Par rapport à Orkambi[®], Symkevi[®] s'adresse à une population plus large de patients : cette nouvelle est particulièrement importante pour les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation résiduelle qui – jusqu'à présent – ne bénéficiaient pas d'une opportunité thérapeutique ciblant leurs mutations.

Surtout, une récente percée thérapeutique procure de larges espoirs : en 2019, une nouvelle molécule est développée par le laboratoire américain Vertex et commercialisée outre-Atlantique sous le nom de Trikafta[®], (et en Europe, sous le nom de Kaftrio[®]). Elle est délivrée en France au stade de l'ATU nominative pour les patients sévères de plus de 12 ans. Cette trithérapie de la protéine associe trois molécules : le potentiateur Ivacaftor[®], qui améliore l'ouverture du canal CFTR, et deux correcteurs Tezacaftor[®] et Elexacaftor[®], qui modifient les défauts d'assemblage, de maturation et d'acheminement à la membrane du

¹⁸³ Courriel du Dr. Philippe Reix, CRCM Lyon-Adultes, en date du 9 septembre 2019.

canal CFTR¹⁸⁴. Deux essais cliniques de phase III ont été mis en chantier avec les fonds du laboratoire et ceux des NIH. Le dossier d'AMM américaine a été déposé à la FDA, qui a donné son accord dans un délai record de quelques semaines, c'est-à-dire le 21 octobre 2019. Cette rapidité qui peut surprendre est « le résultat de la solidité des études menées et de l'espoir suscité immédiatement », souligne Pierre Foucaud, président de VLM. Mais l'enjeu était conséquent : il visait une amélioration importante de la fonction respiratoire chez les porteurs de la mutation F508del (82% du total des mutations). Deux essais cliniques américains de phase III, Aurora F/MF, comparant des répondants audit traitement et des patients « placebo »¹⁸⁵, et Aurora F/F, comparant la même trithérapie avec une bithérapie¹⁸⁶, ont rassemblé plus de 500 patients d'au moins 12 ans. Les résultats de ces deux essais ont fait l'objet d'une présentation à la 33^{ème} assemblée de la NACFC¹⁸⁷ de Nashville le 1^{er} novembre 2019. Dans la première étude, le VEMS était augmenté de 14 points, et dans la seconde, il l'était de 10 points. L'auteur principal d'un article du NEJM considère l'approbation de cette trithérapie comme « un moment historique dans la prise en charge de la mucoviscidose... Les résultats révèlent des améliorations sur de multiples indicateurs de la maladie et une bonne tolérance chez les patients¹⁸⁸ ». Le président de CFF, Preston Campbell, renchérit dans ce sens dans un communiqué :

La CFF et de nombreux membres de la communauté muco rêvaient de cette étape importante depuis des décennies. Au cours de mes décennies en tant que clinicien soignant des personnes atteintes de mucoviscidose, j'ai attendu avec impatience

¹⁸⁴ H.-G. Heijerman, E.-F. McKone, E. Tullis, et al. « Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial », *The Lancet*, vol. 394, n° 10212, novembre 2019, p. 1940-1948.

¹⁸⁵ F. Holguin « Triple CFTR modulator therapy for cystic fibrosis », *New England Journal of Medicine*, n° 379, octobre 2018, p. 1671-1672.

¹⁸⁶ Heijerman H.-G.-M. et al, « Outcomes better with triple therapy in cystic fibrosis with F508del mutation », *Lancet*, n° 6736, novembre 2019.

¹⁸⁷ NACFC: *National American Cystic Fibrosis Conference*.

¹⁸⁸ P.-G. Middleton, M.-A. Mall, F. Vermeulen, R. Jain et al, pour l'équipe de recherche VX17-445-102, « Elxacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele », *New England Journal of Medicine*, n° 381, novembre 2019, p. 1809-1819.

*le jour où nous pourrions transformer radicalement le traitement de cette maladie. Je suis profondément reconnaissant de pouvoir dire que ce jour est là [...] C'est une percée formidable et une grande nouvelle pour les gens atteints de mucoviscidose*¹⁸⁹.

4.4 Le positionnement associatif en faveur de la nouvelle trithérapie

Comme pour la greffe, le soutien institutionnel de VLM semble se révéler sans faille. D'après Pierre Foucaud, 3600 patients en France (soit presque la moitié des muco) seraient éligibles à cette trithérapie au vu de l'AMM rapide délivrée par la FDA aux États-Unis. VLM a donc choisi d'intervenir auprès de l'EMA pour que l'AMM soit délivrée dans les meilleurs délais. Pierre Foucaud n'hésite pas à affirmer :

*En Europe, on espère bénéficier de la même procédure accélérée qu'aux États-Unis. Car sans celle-ci, l'autorisation ne pourrait être donnée que fin 2020, ce qui ne nous paraît pas éthiquement acceptable... Il va donc falloir s'entourer de vigilance pour surveiller le délai de mise sur le marché*¹⁹⁰.

Ceci est d'autant plus vrai que ce délai entre l'AMM et la mise à disposition du produit aux patients peut être conséquent. Dans le même communiqué sur le web, Pierre Foucaud rappelle : « L'AMM européenne de l'Orkambi datait de 2015 mais, faute d'accord sur le prix entre le laboratoire et les autorités de santé, le médicament ne disposait quatre ans plus tard que d'une ATU, pour les plus de 12 ans seulement... Quatre ans d'attente dans la vie d'une personne atteinte de mucoviscidose, dont l'âge moyen au décès est de 33 ans, c'est insupportable ! » L'inquiétude persiste quant à la durée de la négociation avec le CEPS quant au prix de Kaftrio, car elle risque de différer l'accès à la trithérapie, compte-tenu de son impact budgétaire sur les comptes de la Sécurité Sociale. Là aussi, Pierre Foucaud avertit : « VLM ne tolérera pas une perte de temps qui équivaldrait à une perte de chance pour les patients. »

¹⁸⁹ J. Rowlands, [en ligne] <Cystic Fibrosis Foundation statement on FDA approval of TRIKAFTA, the first triple combination therapy for the most common CF mutation>, (consulté le 18 novembre 2019).

¹⁹⁰[En ligne]<https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/mucoviscidose-un-nouveau-traitement-impressionnant-autorise-aux-etats-unis_3691493.html >, (mis en ligne le 6 novembre et consulté le 8 décembre 2019).

Dans un premier temps, le laboratoire Vertex a accepté le principe d'une ATU nominative pour Kafrio en France. Réservée à 150 patients parmi les plus atteints, avec une fonction respiratoire très dégradée, elle a été l'objet d'une sélection dans les CRCM, d'une soumission à l'ANSM et d'une validation en dernier ressort par Vertex. VLM, fortement mobilisée aux côtés des autres associations européennes, a porté la voix des patients auprès de l'EMA pour accélérer le processus d'autorisation.

Elle a récemment vu ses efforts de persuasion récompensés, en étant auditionnée devant le CEPS en mars 2020, où elle a pu insister sur l'urgence à accélérer le processus de fixation des prix des médicaments, aussi bien pour Kafrio[®] que pour Symkevi[®]. Dans la foulée, l'EMA a émis, le 26 juin 2020 (soit six mois après le dépôt de la demande initiale par Vertex auprès de l'agence), un avis favorable à la mise sur le marché de Kafrio[®]. On constate les mêmes raisons à cette rapidité inhabituelle : solidité des études menées, enthousiasme suscité par les résultats dans les essais cliniques, et mobilisation associative accrue. L'avis favorable de l'EMA dans des délais rapides a été une première satisfaction pour VLM : comme pour la greffe, et dans son prolongement, VLM choisit délibérément d'apporter son soutien à cette découverte thérapeutique majeure, sachant que la vie de nombreux patients peut en dépendre. Avec cet avis positif, même s'il est restreint quant à la tranche d'âge visée, l'EMA a voulu répondre à l'urgence de la demande des patients européens, notamment dans le contexte de vulnérabilité face à la pandémie de Covid-19, et donner au plus vite une réponse aux patients pour lesquels des données cliniques sont déjà disponibles. A ce stade également, VLM a apporté sa contribution, en fournissant dans l'été 2020 les témoignages de près de 120 patients ayant bénéficié de la trithérapie, soit dans le cadre des essais cliniques, soit dans le cadre de l'accès compassionnel (ATU nominative). VLM a donc saisi l'occasion que lui donnait la HAS de donner son avis sur la nouvelle trithérapie. Ceci est rendu possible depuis octobre 2016, grâce à une procédure dont on trouve les grandes lignes dans un guide mis à jour en octobre 2019¹⁹¹. Une récente revue associative annonce sans ambages : « Le ressenti des patients ayant pu bénéficier de Kafrio[®] est sans ambiguïté unanime... L'ensemble des paramètres de santé connaît une

¹⁹¹ Haute Autorité de Santé, *Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations de médicaments et dispositifs médicaux*, Guide pour les associations de patients et d'usagers, octobre 2019.

évolution très significative : on peut citer la quasi-disparition de la toux, la nette diminution du nombre d'hospitalisations et de cures en IV et bien-sûr des points de pourcentage de VEMS gagnés. Pour les patients concernés par un projet de greffe pulmonaire, celui-ci a été annulé ou suspendu pour 85% d'entre eux¹⁹². »

Cet avis corrobore la satisfaction d'un patient bénéficiaire du Trikafta® en ATU nominative, que j'ai rencontré à la « Journée SHS et mucoviscidose » à Nanterre le 25 juin 2019, et dont les propos qui suivent proviennent d'un échange de mails en juin et juillet 2020. Il s'agit de Germain Pouch, membre du CP, à qui le Trikafta a été prescrit depuis janvier 2020 : il témoigne d'un gain de 10% de VEMS et d'une CVF passant de 40 à 60% en un mois seulement. De plus, les perfusions et l'oxygénation nocturne ont été interrompus, et l'équipe du CRCM de Bordeaux a pu constater une baisse des expectorations, devenues claires et fluides, la normalité des gaz du sang, une prise de poids importante (+ 12 kg), et un IMC passant de 21 à 25,5 ! Voici son récent témoignage quant à l'administration de Kaftrio® depuis quelques mois :

Ce traitement a changé ma vie ; il m'a permis de revivre et de me projeter sur un avenir et de faire des projets. Auparavant, mon seul projet était ce que je pourrais faire le lendemain et surtout quand je serais obligé d'accepter la greffe. Actuellement on n'en parle plus et j'espère pouvoir reprendre un travail d'ici quelques mois¹⁹³.

Grâce au statut de « médicament présumé innovant » récemment reconnu par la HAS, Vertex va pouvoir soumettre le dossier pour évaluation sans attendre l'obtention de l'AMM, ce qui va représenter un nouveau gain de temps significatif. Une fois que la Commission de la Transparence de la HAS aura exprimé son avis, la négociation sur le prix pourra démarrer. Au regard de l'évaluation faite par cette commission, le CEPS pourra fixer avec Vertex le prix de Kaftrio®. C'est alors que les patients pourront rapidement accéder au traitement si prometteur.

¹⁹² VLM (Département Recherche), « Contribution de l'association à l'évaluation de Kaftrio® », *Vaincre*, n° 166, octobre 2020, p. 25.

¹⁹³ G. Pouch, courriel en date du 11 juillet 2020.

4.4.1 Ce qui est positif

Le Professeur Ferec, du CHU de Brest, déclare à ce sujet dans le quotidien « Le Monde » : « Outre la bonne tolérance, ces résultats sont clairement significatifs. Un gain de 10 à 15 points change beaucoup de choses dans la vie courante pour des jeunes gens¹⁹⁴ ». Quant au Dr. Marc Stern, son avis sur la nouvelle molécule est sans appel : « Trikafta est le médicament qui est en train de révolutionner la mucoviscidose, et qui va réduire très franchement le recours à la transplantation¹⁹⁵! ».

Il convient également de souligner que Trikafta[®] est le premier médicament modulateur de CFTR destiné aux patients porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale¹⁹⁶. Néanmoins, on ne disposait pas en juillet 2020 de précisions quant à la liste des mutations minimales concernées par l'avis de l'EMA, et il faut encore attendre les détails de l'AMM européenne, ainsi que l'avis de la HAS.

Plus prudente, la Dr. Stéphanie Bui, responsable du CRCM de Bordeaux, pense qu'« il est trop tôt pour affirmer que 90% des malades pourront être ainsi traités, et nous ne savons pas si l'amélioration se maintiendra durablement, mais c'est une réelle ouverture porteuse d'espoir¹⁹⁷ ». Dans le même article du quotidien, est rapporté le témoignage d'une patiente, qui n'avait pu recevoir jusque-là les molécules habituellement administrées, et qui s'acheminait vers un bilan pré-greffe. L'annonce de cette trithérapie à venir pourrait l'autoriser à éviter la transplantation pulmonaire...

4.4.2 Ce qui est négatif

Des réserves existent néanmoins quant à cette nouvelle thérapie, à commencer par l'âge minimum pour l'attribution du traitement, à savoir 12 ans. C'est ce qu'exprime Pierre Foucaud sur le site web de France Info : « Puisque ce médicament enraye la maladie, plus

¹⁹⁴ C. Ferec « Percée thérapeutique contre la mucoviscidose », *Le Monde*, 11 novembre 2019.

¹⁹⁵ M. Stern, courriel du 28 juillet 2020.

¹⁹⁶ On parle de fonction minimale quand la protéine CFTR n'est pas produite, ou déficiente et non-fonctionnelle.

¹⁹⁷ S. Bui « Premier critère d'efficacité, l'amélioration de la fonction respiratoire », *Le Monde*, 11 novembre 2019.

les patients seront jeunes au début du traitement, plus il sera efficace à long terme¹⁹⁸. » Aux États-Unis, des essais cliniques sont en cours pour élargir l'administration de Trikafta® aux enfants de 6 à 11 ans, ce qui pourrait éventuellement permettre de revoir à la baisse l'âge minimum de prescription. En France, l'attribution de l'AMM du 26 juin 2020 a été dépendante de cet âge minimal des 12 ans et de l'atteinte par deux mutations F508del (donc homozygotes), ou, ce qui est nouveau, de l'atteinte par une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale. Des récentes demandes d'extension d'indications ont été promulguées, l'objectif étant de parvenir à ce que l'étendue de l'autorisation de l'EMA soit identique à celle délivrée aux États-Unis. De fait, le 25 mars 2021, l'EMA s'est prononcée en faveur d'une indication de Kaftrio® à destination des patients âgés de 12 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation F508del !

Une autre limite importante concerne les femmes enceintes ou avec un projet de grossesse, faute d'informations solides de l'effet du médicament dans ce cas particulier. Des informations de sécurité sont à respecter, comme pour tout médicament : iatrogénies possibles avec certains antibiotiques et antifongiques, interactions indésirables avec les atteintes rénales ou hépatiques (hausse des enzymes hépatiques, de la bilirubine et de la créatine phosphokinase dans le sang, anomalies du cristallin (cataracte), etc). Enfin, une réserve d'usage concerne la prudence quant à l'efficacité du traitement dans la durée ; c'est pourquoi Pierre Foucaud prend soin de préciser :

Il faudra s'assurer que les résultats dans la vie réelle confirment ceux des essais cliniques. Il n'y a pas de raison qu'ils diffèrent, mais la notion de tolérance au traitement impose la prudence : un temps d'exposition suffisant à un médicament est toujours nécessaire pour valider son efficacité¹⁹⁹.

4.5 Trikafta® versus greffe pulmonaire

Pour les quelques 900 patients muco greffés pulmonaires, l'exclusion médicamenteuse est de mise, ils n'ont pas accès à cette nouvelle molécule. Cela signifie que l'on doit respecter l'alternative greffe ou Trikafta®, les deux thérapies n'étant pour

¹⁹⁸ P. Foucaud, « L'arrêt des essais thérapeutiques de l'Orkambi », France Info, février 2018.

l'instant pas compatibles. Si le patient choisit cette nouvelle thérapie de la protéine, il ne sera plus éligible à la greffe (et c'est sans doute ce qu'il recherche...) et se trouvera *ipso facto* exclu des listes d'attente. S'il opte pour la transplantation, qui, redisons-le, reste une pratique prometteuse à de nombreux égards, il ne pourra pas prétendre à l'administration médicamenteuse, pas davantage en pré-greffe qu'en post-greffe.

Il est probable que les enfants malades nés ces dernières années voient leur espérance de vie encore améliorée, a fortiori avec la mise sur le marché de nouveaux traitements prometteurs comme le Trikafta !

Cependant, « la variabilité des symptômes chez les patients et la diversité des mutations font que la mucoviscidose est un vaste ensemble de maladies singulières²⁰⁰ », rappelle le Dr. Jean-Christophe Pagès, membre du CSR de VLM. « Notre objectif est d'avoir une solution pour chaque patient... Il n'existe aucun traitement miracle, c'est pourquoi il est préférable de disposer d'un arsenal thérapeutique le plus riche possible, qui soit à même d'offrir une solution personnalisée pour chacun²⁰¹ », renchérit Pascal Barbry, directeur de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire de Nice, et président du conseil scientifique de VLM.

¹⁹⁹ *Ibidem*.

²⁰⁰ J.C. Pagès, « Dossier : la recherche fondamentale, clé de voute des traitements de demain », *Vaincre*, n° 165, juillet 2020, p. 14.

²⁰¹ P. Barbry, « Dossier : la recherche fondamentale... », *ibidem*.

CONCLUSION :

Depuis le début des années 2000, certaines questions éthiques agitaient l'association VLM, depuis l'assistance médicale à la procréation jusqu'aux questions relatives à la fin de vie, en passant par l'accès aux nouveaux traitements et bien d'autres champs. Je m'étais publiquement interrogé sur la place de l'éthique en 2013, lors des Entretiens de la Mucoviscidose à Saint-Malo¹, et j'avais été satisfait d'apprendre la mise en place du comité d'éthique associatif en 2016 autour du Pr. Pierre Jouannet². Un choix important de thématiques se présentait, j'ai donc choisi de le circonscrire à la greffe dans le cadre de la mucoviscidose. Non pas la greffe en tant que telle, car celle-ci a fait l'objet de nombreux travaux universitaires³, mais comme enjeu associatif prioritaire qu'il convenait de mieux cerner.

A cette époque, la transplantation renaissait des cendres dans lesquelles elle se consumait autour de 2003 ; elle semblait constituer la voie royale pour traiter la mucoviscidose, et les freins à son encounter paraissaient disparaître pour une bonne part. Les résultats devenaient de plus en plus satisfaisants, et j'ai eu l'occasion de fréquenter depuis 2013 plusieurs patients muco greffés parfaitement remis de leur intervention, nonobstant le suivi strict d'un traitement antirejet et une hygiène de vie scrupuleuse. Il n'en reste pas moins que la greffe pulmonaire bilatérale n'entre pas dans la catégorie des interventions de routine, et qu'elle revêt un caractère de gravité, de technicité et de suivi assez exceptionnel. On imagine aisément l'appréhension du futur patient greffé à l'approche de l'opération, tous les questionnements autour de l'acte chirurgical lui-même, mais aussi quant aux représentations mentales de la transplantation, de la vie du transplanté.

J'ai choisi d'aborder cette question à travers la prise en charge de la mucoviscidose – et des patients qui en sont porteurs – afin de mieux comprendre les enjeux éthiques de cette grave maladie. En présentant les techniques de prélèvement et de transplantation ainsi que les résultats obtenus ou attendus, l'objectif était de comprendre le rôle de VLM, à la fois

¹ Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 4.6.1.

² Voir dans le quatrième chapitre, le paragraphe 4.6.2.

vis-à-vis des patients et vis-à-vis du corps médical et soignant. Au-delà des chiffres, il m'a surtout paru intéressant d'insister sur les motifs et intérêts d'une telle intervention, sur les réticences constatées dans les années 1970-1985 et sur la mobilisation conjointe spécialistes/association remarquée à partir de 2003.

J'ai donc dressé un bilan argumenté du travail associatif face à la transplantation pulmonaire : je me suis demandé pourquoi cette pratique a pu voir le jour, et comment elle s'est développée... Et pourquoi, dans certains cas, les freins et résistances ont triomphé des efforts des promoteurs, pour aboutir à une mise en cause, voire une interruption de la chaîne de transplantation pulmonaire... La question éthique consistait à rendre compte de l'opportunité de la présence et des actions de VLM quant à la promotion de ce dispositif qui dépasse largement le cadre de l'intervention chirurgicale en elle-même. Le corpus de questionnements posés à VLM (regroupant donc patients et professionnels concernés) – et les réponses apportées – a permis de cerner le caractère acceptable ou non de cette implication associative. S'il ne s'agissait que de patients pris isolément, les questionnements, aussi complexes soient-ils, n'auraient peut-être pas trouvé un terrain très productif en termes de propositions et de résolutions de problèmes. L'intérêt du regroupement de patients sur un mode associatif permet de déployer une autre envergure pour la réflexion et un autre potentiel pour l'action collective. Il convenait donc d'étudier en quoi l'engagement associatif de VLM a pu conférer un apport humanisant à « l'aventure de la greffe pulmonaire »⁴.

L'hypothèse de travail privilégiée était celle d'un partenariat collaboratif entre l'association de patients VLM et les professionnels de la greffe pulmonaire. Il est considéré que l'appui du groupe dans une optique d'*empowerment* est de nature à donner un nouveau souffle à l'ensemble des patients muco. Les droits des patients, mis en valeur depuis la loi Kouchner de 2002, trouvent ici un terrain d'application privilégié, mais sous une forme groupale nettement plus avantageuse, car c'est l'association qui empouvoire, qui met en capacité d'agir, qui contrôle et rétroagit. Ce modèle ne constitue pas une surprise

³ Voir dans ce travail la bibliographie spécialisée sur la transplantation.

⁴ Expression tirée du titre de l'ouvrage de référence de Didier Houssin : « L'aventure de la greffe » paru aux éditions Denoël en 2010.

quand on connaît l'histoire associative de l'AFLM, puis de VLM, qui n'a eu de cesse de demander, réclamer, insister en faveur d'un développement de la transplantation pulmonaire, auprès des patients bien sûr, mais également auprès des professionnels et des pouvoirs publics. Cette mobilisation associative a permis de déclencher une action citoyenne et participative assez inédite pour qu'on y prête aujourd'hui attention. La problématique exposée revient à poser la question éthique d'une politique de santé et de recherche partagées qui soit acceptable, en vue d'une amélioration des soins, du *care* et de la qualité de vie des patients.

Il a fallu néanmoins moduler cette hypothèse avec des pistes de recherche qui peuvent contrebalancer l'idée et la réalité du partenariat sous le mode *empowerment* : risques de la confusion des rôles, du manque de confiance réciproque entre les parties, décalage dans l'ordre des connaissances et dans celui de l'expérience vécue, court-circuitage des équipes professionnelles, optimisme « béat » quant au bien-fondé de la greffe (si on considère la possible déficience immunitaire et les complications) au vu de la prise de risque...

1. La méthodologie et le cheminement de la recherche

La principale source d'informations quant à la thématique étudiée fut l'abondante documentation associative, qui s'est révélée utile pour un panorama assez large des objectifs visés, des techniques employées et des résultats obtenus. Parallèlement, la lecture d'ouvrages ou articles traitant des multiples aspects de la transplantation pulmonaire et de la greffe en général, ont contribué à une ouverture aux sciences humaines et sociales traitant de ce sujet. Les bases de ce travail sont donc livresques, sans vouloir prétendre à une exhaustivité parfaite. Il a fallu reconnaître que la thématique de la transplantation dépasse largement le cadre strict de l'intervention chirurgicale, et qu'il s'agit d'un long cheminement menant de la proposition initiale et du placement en liste d'attente, jusqu'au suivi post-greffe. La recherche s'est donc déployée longitudinalement et transversalement vers des thèmes non prévus au départ ; il y a toute une histoire de la greffe à prendre en compte, de multiples dispositions légales découvertes au fil de l'étude, des possibles conflits d'intérêt – si ce n'est de personnes –, une chaîne opératoire complexe parfois

difficile à mobiliser, des avancées majeures dans lesquelles les associations de patients ont su jouer leur partition...

Les informations didactiques ont été avantageusement complétées par un fort engagement personnel au sein de VLM, qui s'est concrétisé par la participation à de nombreuses rencontres : investissement dans une délégation territoriale de VLM, participation aux congrès nationaux organisés au niveau national (Journées Francophones, Entretiens de la Mucoviscidose...), rencontres de responsables associatifs, engagement dans des événements festifs (Virades de l'Espoir...). L'apport inestimable des personnes concernées de près (les patients greffés ou en attente de greffe, leurs familles, les praticiens – pneumologues, chirurgiens transplantateurs, équipes de prélèvement et de transplantation –, soignants...), a contribué à cerner l'humanité des enjeux en cours, alors que la vie ne tient plus qu'à un fil : la découverte d'une véritable « communauté muco » semble vraiment constituer un atout indispensable pour la promotion de la greffe pulmonaire. Comme dans toute communauté, les avis ne sont pas tous concordants, et il a fallu imaginer des compromis, des équilibres, en fonction de positions qui ont pu finir par devenir complémentaires... d'autres demeurant parfois en suspens. Néanmoins, un large consensus associatif se dégage en faveur de la greffe pulmonaire, au vu des résultats encourageants vécus et relatés par les greffés eux-mêmes.

La veille scientifique indispensable à toute recherche a permis de pointer une nouveauté qui n'était pas prévue au début du présent travail. Alors que sa thématique concerne l'implication associative dans la transplantation pulmonaire, une surprise de taille est venue s'ajouter : l'irruption très récente (2019) d'un nouveau traitement associant trois molécules connues a sérieusement bouleversé la donne, et les travaux menés sur la nouvelle trithérapie Trikafta® offrent des perspectives insoupçonnées jusqu'alors⁵. Visant une amélioration importante de la fonction respiratoire chez les porteurs de la mutation F508del (soit 82% du total des mutations), son administration devrait largement révolutionner la prise en charge de la mucoviscidose dans un grand nombre de situations.

⁵ Voir dans le cinquième chapitre, les paragraphes 4.3. à 4.5.

La question s'est donc posée : doit-on tout miser sur cette nouvelle thérapie de la protéine jusqu'à abandonner la voie jusqu'alors défendue de la transplantation pulmonaire bilatérale ? La réponse est sans appel : aujourd'hui, les nombreux bienfaits de la greffe pulmonaire bilatérale paraissent bien documentés pour les patients atteints de mucoviscidose, et tout en laissant une large ouverture à de nouvelles thérapeutiques, il convient de continuer à promouvoir la greffe dans certaines situations de mucoviscidose, ne serait-ce que pour la proposer aux patients non accessibles au Trikafta[®] : les mutations non-accessibles à un traitement médicamenteux (environ 20% des patients, comme les mutations non-sens par exemple), les patients transplantés (en raison du risque possible d'interactions médicamenteuses entre le traitement à l'étude et les médicaments anti-rejets), et les femmes enceintes ou avec un projet de grossesse. Il convient aussi de confirmer dans la vie réelle les observations des essais cliniques : nombre de patients répondants, durée d'efficacité du traitement, possible efficacité chez des patients plus jeunes et sur les symptômes non-respiratoires, effets indésirables tardifs. Enfin, il faut considérer que le traitement n'est pas à proprement parler curatif⁶, car il ne rétablit qu'une partie de la protéine (quand elle est présente), et il n'agit ni sur le gène, ni sur l'ARN.

2. Les acquis de la recherche

2.1 L'empowerment associatif et la démocratie sanitaire

« Vaincre la Mucoviscidose », regroupant des patients « acteurs de leur vie personnelle », « producteurs de connaissances par le vécu de la maladie » et mobilisés par les idées d'entraide et de soutien émotionnel, est progressivement apparue comme un ensemble porteur de revendications épistémologiques et politiques, autour des concepts de partenariat – et parfois d'émancipation – unissant patients et spécialistes. L'idée d'*empowerment* associatif semble faire son chemin face au corps médical et aux pouvoirs publics, participant ainsi à la transformation du système de santé et à de nouvelles formes de communication (web, réseaux sociaux, objets connectés...), au sein de la « communauté

⁶ Un traitement curatif au sens où l'on guérit après l'administration d'un traitement, ce qui n'est pas le cas de Kaftrio[®], puisqu'il reste un traitement pérenne, à vie.

muco » et au-delà. Les récentes opérations de lobbying associatif vis-à-vis du Ministère de la Santé et des directions hospitalières en faveur d'un financement public des CRCM illustrent bien la légitimité associative quant à ces questions de santé publique.

L'organisation des différents groupes au sein de VLM (conseils, comités...) paraît être garante de la démocratie sanitaire, en faveur d'un *care* réciproque affiché à travers les initiatives d'éducation thérapeutique mises en place (entre autres le GETHEM). La voix des patients s'exprime plutôt librement, preuve en sont les témoignages insérés dans le présent travail. Cependant, il s'agit davantage d'une démocratie représentative, où l'association s'exprime au nom de ses membres. La démarche paraît parfois ascendante (du patient vers le professionnel ou le responsable associatif), mais plus souvent circulante au sein de VLM.

Grâce à l'allongement de l'espérance de vie, l'irruption de patients adultes de plus en plus nombreux dans la vie associative fait partie des observations flagrantes de cette étude, à laquelle plusieurs d'entre eux ont d'ailleurs collaboré. Désirant répondre de leur santé, de leurs traitements, de leur qualité de vie, ceux qui s'investissent ne veulent pas se limiter au rôle de simples figurants et n'hésitent pas à bousculer les codes établis par la structure associative. On assiste à un essor de la démocratie directe et participative, parfois au détriment de la démocratie représentative. Ainsi peut-on remarquer un possible fossé entre les patients greffés, s'exprimant au nom de leur expérience, et les responsables associatifs, s'exprimant au nom de leur mandat (et d'une autre forme d'expérience...).

L'idée et la réalité du patient-expert font leur chemin au sein de VLM, et l'on y croit volontiers aux connaissances, voire à l'expertise des patients au nom de leur vécu. Mais on parle encore timidement de patient-ressource ou de patient-compagnon, et l'éventualité du patient-formateur demeure dans les limbes de projets lointains, hormis quelques initiatives portées par des patients eux-mêmes chercheurs (plutôt choisis pour leurs connaissances que pour leur vécu ou « statut » de patient). Ce ne sont visiblement pas les priorités associatives de VLM ! Un nouveau « chantier » associatif pourrait s'engager quant à une plus forte implication des patients, non pas en tant que « faire-valoir », mais au titre de leur expertise expérientielle. C'est ainsi que les revendications épistémologiques, politiques et identitaires des patients pourraient être portées, non pas individuellement, mais dans le cadre porteur

associatif. Un exemple flagrant est celui de l'ETP, toujours considérée pour le patient (ce qui est aussi vrai), mais rarement par le patient lui-même. Le vocable de patient-ressource est fréquemment employé, mais il n'est pas assuré qu'y figure l'expérience du patient lui-même : si les mots sont porteurs de sens, ils doivent renvoyer à des réalités sur le terrain, faute de quoi le risque est grand de sombrer dans un verbiage stérile... La même remarque peut s'appliquer au domaine de la décision médicale partagée (DMP), quand celle-ci sort de sa confidentialité coutumière : de quel partage parle-t-on vraiment dès lors qu'il s'agit d'un choix aussi radical que celui de la mise en place d'une greffe de poumons ?

2.2 Des acquis transposables à d'autres pathologies/associations ?

L'affirmation du rôle des patients regroupés en association au sein de VLM ne doit pas faire oublier la place des usagers dans un système de santé élargi à des pathologies et des problématiques variées. Il s'agit de les reconnaître comme des acteurs incontournables de leur parcours de vie, et de les associer à la gouvernance du système de santé. C'est un mouvement de fond de plus en plus sensible, qui a tendance à bouleverser l'ordre établi du monde de la santé et de celui de la recherche. De nouvelles visions sociétales aident aujourd'hui à comprendre comment l'expertise citoyenne peut devenir un outil concret de la recherche pour répondre aux enjeux posés par le progrès scientifique. Chaque association de patients peut être un acteur de la prise en charge thérapeutique et de la recherche clinique, depuis la conception des protocoles de recherche, l'analyse des résultats jusqu'à leur exploitation et leur diffusion.

Ce mouvement de fond n'est pas à sens unique, puisqu'il peut aussi relever de l'initiative des professionnels : l'enquête Cairnet conduite par l'Inserm en 2014⁷ illustre bien comment les chercheurs peuvent faciliter eux aussi la participation des acteurs non-professionnels, comme le sont la plupart des patients ou leurs familles. Il a donc fallu imaginer pour les chercheurs une formation aux relations sciences-société, aux recherches

⁷ M. Bungener, L. Demagny, F. Faurisson, *Associations de malades, regards de chercheurs*, CNRS Editions, 2014.

participatives et aux questions épistémologiques liées aux croisements des savoirs⁸. Sur un plan européen, le projet CIMULACT tente de faire jaillir des visions de recherche de la société, et travaille sur la manière d'inclure les citoyens dans la création de programmes de recherche. « Basée sur le principe de présomption de compétence de toute personne dans les processus participatifs, l'agence « Missions Publiques » [essaie de] créer les conditions d'échange, de co-construction d'argumentations partagées, d'accords et de désaccords⁹ ». Toutes ces initiatives ont contribué à la remise d'un rapport sur les sciences participatives en 2016¹⁰, s'inspirant de l'importance des interactions entre sciences et société¹¹, et débouchant sur une charte signée par une trentaine d'associations et ONG, à l'instigation du ministère en charge de la Recherche¹². Après la remise du rapport Houllier, un groupe d'acteurs institutionnels ou associatifs s'est rassemblé autour de l'ALLISS¹³, afin de porter ensemble des causes communes, de former un réseau et échanger les informations dans le champ de la recherche en santé¹⁴. De son côté, le GRAM se propose de répertorier les collaborations associations-chercheurs connues, afin de recenser la diversité d'actions engagées dans cette matière et d'en faire une analyse commune.

La place des associations de patients est donc de plus en plus remarquée et plurielle, touchant nombre de pathologies. Les exemples ne manquent pas, et on peut citer, entre autres, les neuf associations nationales d'aide aux personnes en difficulté avec l'alcool. En novembre 2006, elles ont pris l'initiative de créer, avec le soutien de l'Inserm, un groupe dédié à la recherche en alcoologie. Après dix ans de fonctionnement, le groupe sait

⁸ Une illustration originale de cette formation est le laboratoire public de l'Université de Lausanne « L'Éprouvette », qui mène des activités de médiation scientifique pour les groupes de patients.

⁹ Y. Mathieu, « Le projet européen CIMULACT », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

¹⁰ F. Houllier, *Les sciences participatives en France, état des lieux, bonnes pratiques et recommandations*, février 2016. Rapport disponible sur <http://www.sciences-participatives.com>.

¹¹ Loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche. JORF n° 0169 du 23 juillet 2013.

¹² Collectif, *Charte des sciences et recherches participatives en France, accompagner, soutenir et promouvoir les collaborations entre acteurs de la recherche scientifique et de la société civile*, 20 mars 2017.

¹³ ALLISS : ALLiance Sciences Société.

¹⁴ Inserm, « Relevé de décisions GRAM n° 45 », *Mission Associations Recherche & Société*, 17 juin 2016.

présenter des recherches dites « communautaires » autour de nouvelles connaissances scientifiques originales et inédites. Depuis 2010, ce groupe, désormais appelé « Inserm Alcool », organise annuellement une rencontre-débat entre chercheurs et membres des associations concernées. D'après Bertrand Nalpas, responsable des groupes d'ETP sur les addictions à destination des jeunes, « la clef de réussite de ce groupe est un fonctionnement strictement horizontal où la discussion est ouverte, l'apport de chacun est respecté, et où les décisions sont consensuelles¹⁵. » Toujours dans le domaine de l'éducation thérapeutique l'avis d'Alain Olympie, directeur de l'AFA Crohn RCH France¹⁶, acteur dans la démocratie en santé et trésorier du collectif Impatients Chroniques et Associés, est moins tranché : si les compétences psychosociales valorisent la place du patient formé dans une équipe ETP uniquement animée par des professionnels jusqu'alors, « la co-construction avec les 'sachants' a malgré tout du mal à se mettre en place. Pourtant, les équipes qui ont franchi le pas soulignent l'apport de l'expertise du patient, dans ce nouveau colloque singulier... Les enjeux à venir sont le statut du patient intervenant, nécessairement membre d'une association agréée, mais aussi la légitimité de leur intervention dans des programmes ETP ouverts à d'autres pathologies¹⁷. Même avis du côté de l'Association Française des Spondylarthrites : « L'expérience de la maladie chronique remet en question la vision de la santé et l'évaluation, la recherche médicale et scientifique, la conception et la perception des politiques de santé... L'expertise des patients se forme au sein de leurs communautés et associations, qui portent au travers des particularités de chacune des pathologies et conditions, des messages unanimes¹⁸. » Enfin, ce mouvement de fond touche des domaines bien particuliers de la santé publique, comme celui des maladies psychiques : « Les personnes qui vivent ou ont vécu des troubles psychiatriques ont un savoir expérientiel de la maladie et du système de soins... Ce savoir, complémentaire du savoir médical, pourrait

¹⁵ B. Nalpas, « Dix ans de dialogue et de recherche communautaire », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

¹⁶ AFA Crohn RCH : Association François Aupetit (maladie de Crohn et Recto-Colite Hémorragique) France.

¹⁷ A. Olympie, « L'expertise des patients, support de l'éducation thérapeutique », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

¹⁸ L. Carton, « La richesse de l'expertise patient associative », *Partage des savoirs... op. cit.*

aider dans l'accès aux soins d'autres patients... Les premières expériences de professionnalisation des 'médiateurs de santé-pairs' incitent à un accompagnement attentif des aidants et de leur propre rétablissement¹⁹. »

2.3 L'engagement associatif en faveur de la transplantation pulmonaire

A ce propos, la transplantation pulmonaire a été – et demeure – un enjeu majeur pour VLM. En partenariat avec l'association Grégory Lemarchal, elle continue d'en financer chaque année des projets ambitieux. Des progrès considérables ont été réalisés quant aux techniques chirurgicales, à l'optimisation de la qualité des greffons (via les techniques de reconditionnement) et à l'amélioration des thérapeutiques pour limiter les complications. Des avancées tout aussi importantes sont rapportées par les patients quant à l'environnement péri-greffe, qu'il s'agisse de leur propre implication dans les soins, de la qualité de vie globale, de l'accompagnement psycho-social etc. On prête aujourd'hui davantage d'intérêt aux sciences humaines et sociales, qui apportent un point de vue holistique indispensable à la compréhension de la vie des patients transplantés. VLM continue donc d'apporter son soutien plein et entier à la pratique de la transplantation pulmonaire : celle-ci apparaît comme une technique chirurgicale incontestée pour nombre de patients parvenus « à bout de souffle », elle constitue la thérapie de référence à l'âge adulte et un projet de vie ambitieux pour les futurs greffés. VLM n'a pas fait fausse route : son soutien remarqué à la transplantation demeure donc aujourd'hui encore une bonne option...

3. Les perspectives de la recherche

3.1 L'association, voix des patients ?

Ce travail de recherche concernant initialement le rôle associatif de VLM dans la recherche biomédicale et la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, il allait de soi que je devais coller au plus près des positionnements officiels de VLM quant aux questions posées par la transplantation pulmonaire. Il fut donc nécessaire de s'appuyer sur les personnes qui répondent de la vie associative sur le plan national (au siège à Paris) et

¹⁹ M.O. Krebs, « L'expertise des patients en psychiatrie », *Partage des savoirs... op. cit.*

territorial (départements Rhône-Ain-Loire). Ces personnes engagées (non touchées directement par la maladie) montrent une motivation et un désintéressement sans faille. Leur implication est remarquable, et VLM mène un travail considérable en faveur de la reconnaissance de la maladie, de sa prise en charge, de la recherche à son égard, de la greffe pulmonaire. Cela ne sera jamais assez dit... Par ailleurs, les pourcentages affichés de représentation des patients dans les différents conseils statutaires, comités, groupes de travail, me semblent refléter assez fidèlement la proportion de patients adhérents à VLM. Je considère donc que l'association remplit ses engagements au regard de la recherche biomédicale et du monde scientifique.

Il n'en reste pas moins que les patients réclament l'application d'une forme de démocratie participative améliorée, et que, souvent ils se disent considérés au mieux comme une chambre d'enregistrement. Cette position se renforce de plus en plus, en raison de l'arrivée à maturité (ou à majorité...) des patients muco, qui désirent s'exprimer au nom d'un *empowerment* clairement revendiqué. Les parents de (très) jeunes patients ont historiquement eu leur rôle à jouer, mais désormais les patients majeurs constituent plus de 57% de la pyramide des âges et sont en mesure de faire entendre leurs voix. De plus, malgré l'engagement de patients motivés, on peut s'interroger sur leur faible nombre parmi les adhérents et les bénévoles : est-ce un phénomène général au monde de la santé ? S'agit-il d'un mouvement de défiance vis-à-vis des « aînés » ? Comment la parole et le vécu des patients sur le terrain sont-ils pris en compte au sein-même de VLM, face aux parents, aux soignants/chercheurs, aux élus associatifs, aux salariés du siège ? L'absence de patients salariés au siège peut interroger, car de plus en plus d'associations de patients s'appuient dans leurs structures professionnelles sur des personnes concernées au premier chef : c'est le cas d'AIDES (sida), de CMT-France (neuropathies périphériques), de l'Association François Aupetit (maladie de Crohn), de l'association Laurette Fugain (leucémies) ou de l'Association Huntington-France (chorée de Huntington), etc. Ce sont les patients eux-mêmes qui animent principalement ces associations, même si cette répartition n'est pas exclusive. La démarcation en vigueur dans VLM se comprend dans un souci de possibles conflits d'intérêts, mais se pose alors la question au cours de cette recherche : « de qui parle-t-on quand on évoque l'association de patients : les patients 'sur le terrain', ou leurs

représentants, eux-mêmes patients ou non ? » Il y a vraisemblablement des progrès à faire dans le sens de la démocratie sanitaire au sein même de VLM, voire même au sein du conseil des patients ! Une piste intéressante est l'existence récente d'un courant au sein de VLM, dénommé « Un nouveau souffle », regroupant des patients (et des jeunes parents) cherchant à se démarquer vis-à-vis des pratiques associatives en cours jusqu'alors, tout en restant loyaux vis-à-vis de la ligne officielle du siège.

3.2 L'association, appui financier et stratégique de la recherche

Quand on évoque le rôle des associations dans la recherche biomédicale et la prise en charge thérapeutique pour la mucoviscidose, on pense d'emblée au soutien financier apporté aux chercheurs et aux centres de soins, qu'il s'agisse d'une réponse à appel d'offres, d'une bourse ou d'une subvention ponctuelle. Selon l'étude Cairnet de 2014, 58% des chercheurs en relation avec une association font état d'un soutien financier associatif. Les appels d'offres sont le plus souvent d'origine institutionnelle, mais ils deviennent de plus en plus souvent associatifs, et c'est le cas pour VLM. Selon une chercheuse-médecin ayant une activité clinique,

Nous répondons régulièrement aux appels d'offre des associations, et nous mentionnons toujours leur contribution dans nos publications. Leur soutien permet de réaliser certaines recherches qui ne pourraient pas avoir lieu avec des financements autres (études pilote, petits effectifs, physiopathologie des maladies rares...), cela permet d'amorcer des projets pour lesquels nous avons ensuite des financements conjoints type DHOS ou PHRC²⁰.

Les associations sont également devenues un appui stratégique, pour l'accès aux données sur la maladie, l'aide à la mise en place de projets et la participation à des essais cliniques. Elles peuvent agir pour la protection des personnes contre les essais abusifs, mais aussi contre le fait de ne pas être sollicité lorsque l'on est éligible pour un essai donnant accès à l'innovation thérapeutique. Enfin, elles sont une source d'informations quant aux priorités des patients et des familles. Selon la même enquête de 2014, l'information sur la vie quotidienne et les attentes des malades et de leur famille est l'apport associatif le plus

souvent rapporté, à hauteur de 82% des réponses. VLM entre parfaitement dans ce cadre, et ses compétences associatives sont diverses, allant des formulations d'hypothèses à la collaboration aux protocoles. De plus, le partenariat ne va pas dans une seule direction, puisque chercheurs et soignants peuvent être amenés à contribuer à la vie associative, allant de la participation à des réunions ou des formations à l'expertise scientifique consultative, de la relecture de textes émanant de l'association à la responsabilité décisionnelle... Enfin, ce partenariat dans le soin et la recherche peut constituer une valorisation et une motivation mutuelles. Ainsi que l'exprime Martine Bungener, « malades et citoyens se veulent de plus en plus acteurs de leur santé. Nous souhaitons que l'éclairage porté sur les relations avec des associations permette aux chercheurs de mieux connaître les retombées de telles collaborations. Inversement, pour bien appréhender le monde de la recherche, les associations de malades ont besoin de savoir comment elles sont perçues par les acteurs de la recherche²¹. »

A travers ce travail, nous constatons que l'action citoyenne et participative unissant VLM et les professionnels constitue un questionnement – et une possible réponse – éthiques dans le cadre du soin et de la recherche en transplantation pulmonaire : la citoyenneté sanitaire est fondée sur des droits civils, attachés à la personne-même. En 2004, la révision de la loi Huriet à propos du consentement éclairé²² transposait en droit français une directive européenne sur le même sujet²³, et en profitait pour intégrer les représentants des patients en consacrant leur place au cœur du dispositif. Au-delà de la participation de VLM au financement de la recherche et des soins en transplantation pulmonaire, existent donc l'appui stratégique et la défense des patients quant à leur participation aux essais cliniques. On rejoint là des pratiques d'activisme thérapeutique qui savent pointer les lacunes du système de santé. La pratique récente du lobbying de VLM pour que les

²⁰ M. Bungener, L. Demagny, F. Faurisson, *Associations de malades... op. cit.*, p. 68-69.

²¹ M. Bungener, « Associations de malades : regards de chercheurs », *Science et Santé*, n° 37, Inserm Editions, octobre 2017.

²² Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite « loi Huriet ». JORF du 22 décembre 1988.

²³ Directive 2001/20/CE du Parlement Européen relative à l'application de bonnes pratiques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, 4 avril 2001.

pouvoirs publics prennent en charge les charges salariales afférentes aux postes de soignants dans les CRCM en est une bonne illustration. Rappelons que ces centres forment un maillon irremplaçable dans la chaîne de transplantation. Cela signifie que

la démocratie sanitaire – et, tout simplement, notre démocratie politique – commande que, le moment venu, la représentation nationale (et non plus seulement associative) ou bien l’Etat assument, par la loi ou le règlement, leurs responsabilités propres. En l’espèce, on ne peut laisser les associations porter à elles seules la charge de garantir l’effectivité de bénéficier d’une greffe à laquelle on est éligible, qui n’est plus guère contestable dans son principe²⁴.

Il est intéressant à cet égard de constater que la loi Jardé ait choisi de placer explicitement la réglementation des essais, et de la recherche en générale, sous le sceau des droits fondamentaux²⁵. C’est ce que signifie la substitution, dans le Code de la Santé Publique²⁶, de l’expression « recherche biomédicale » par l’expression : « recherche impliquant la personne humaine », c’est-à-dire précisément le sujet des droits fondamentaux ! « Prolongeant l’action associative qui signale la revendication des patients, non pas seulement d’être protégés, mais d’être autorisés à tenter leur chance, c’est la loi qui doit maintenant fixer des conditions du ‘droit à l’essai’²⁷ pour toutes et tous. Et veiller, – sans doute avec l’appui qui reste irremplaçable, sur le terrain, des associations de patients, – à l’effectivité de ce droit²⁸. »

²⁴ P. Amiel, « Les associations de patients et la recherche clinique académique et industrielle », *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine*, Elsevier-Masson, 2015, p. 595.

²⁵ Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite « loi Jardé » - JORF n° 0056 du 6 mars 2012.

²⁶ Articles n° 1121-1 à 1121-17 du Code de la Santé Publique, modifié par l’ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, article 1.

²⁷ Et, pour ce qui concerne mon travail, du droit à la transplantation pulmonaire.

²⁸ P. Amiel, « Les associations de patients... », *Op. cit.* p. 596.

Sans conteste, les associations de patients dans la recherche biomédicale²⁹ sont un instrument irremplaçable de la démocratie sanitaire. Mais leur action ne doit en aucun cas masquer la responsabilité publique, celle de l'Etat, celle des pouvoirs publics, celle de la loi.

3.3 L'association, soutien d'une recherche globale pour vaincre la mucoviscidose

La mucoviscidose demeure une maladie qui sévit depuis trop longtemps, et pour laquelle de nombreux traitements ont été initiés, avec des succès variables. La greffe pulmonaire bilatérale est l'un d'entre eux, et les résultats sont de plus en plus satisfaisants, nonobstant les complications essentiellement liées au rejet du greffon, qu'il soit aigu ou se présente sous la forme du CLAD³⁰. Les témoignages de patients muco greffés ne manquent pas, et le soutien de VLM à la greffe pulmonaire bilatérale, quarante ans après l'intervention pionnière, paraît parfaitement justifié. Le combat de VLM n'était pas vain et demeure de mise pour les patients volontaires et motivés. C'est la raison pour laquelle l'association reste mobilisée quant à la recherche clinique sur la transplantation, et quant à l'accompagnement des patients dans ce parcours de vie peu banal. Selon Pierre Foucaud, président de VLM, « la question de la greffe pulmonaire reste totalement d'actualité pour les années qui viennent, puisqu'environ 900 patients sont concernés (en France), et d'autres continueront à en avoir besoin³¹. » Quant à Isabelle Durieu, elle estime que « des patients auront toujours recours à la greffe s'ils ne sont pas concernés par les nouveaux modulateurs de la protéine CFTR en raison de leur mutation ou si leur efficacité est insuffisante³². »

Parmi ces modulateurs cités par Isabelle Durieu, la trithérapie Kaftrio® apporte un progrès significatif sur le plan de la santé à des malades de plus en plus nombreux. 85% d'entre eux seraient de fait éligibles à cette trithérapie modulatrice. La discussion du dernier chapitre³³ a pour vocation d'expliquer l'intérêt de ce traitement totalement novateur. On

²⁹ Devrais-je désormais employer la nouvelle dénomination livrée quelques lignes plus haut : « recherche impliquant la personne humaine » ? Et donc modifier une partie du titre de ma thèse ?

³⁰ CLAD : Chronic Lung Allograft Dysfunction.

³¹ P. Foucaud : « Regards croisés sur la mucoviscidose de demain », *Vaincre*, n° 165, juillet 2020, p. 7.

³² I. Durieu : « Regards croisés... », *Op. cit.*

³³ Voir le quatrième paragraphe du cinquième chapitre : « Discussion : transplantation vs modulateurs CFTR ».

pourrait dès lors conclure en imaginant que la greffe n'est plus d'actualité, et qu'il serait vain de continuer à lui apporter le soutien des dernières années. Cependant, une chose est d'exercer une veille bienveillante quant à ce qui peut être considéré comme une « bonne surprise » dans le déploiement des traitements muco, une autre chose est de foncer tête baissée dans une seule direction, en abandonnant une pratique médicale qui a fait ses preuves chez de nombreux patients depuis des dizaines d'années. Dans ce contexte, l'avis de Pierre Foucaud lors de l'assemblée générale de VLM du 10 avril 2021 (sous format visioconférence) est sans appel : « On ne lâche pas le sujet des greffes ! » Tel a été l'objectif de la présente étude : montrer le bien-fondé de l'implication des patients regroupés en association pour défendre la transplantation pulmonaire bilatérale.

Il convient donc de suivre VLM dans sa politique de recherche depuis quarante années : un soutien diversifié mais cohérent, bienveillant mais fondé scientifiquement, ouvert mais rigoureux, à toutes les pistes qui se présentent pour soigner, voire guérir la mucoviscidose. L'arrivée des nouveaux modulateurs, dont ceux qui s'associent pour composer Kaftrio[®], ne doit en aucun cas perturber le soutien à la transplantation, même si selon la récente évaluation de la HAS, 85% des projets de greffes muco (pour 40 patients concernés) ont été annulés ou suspendus depuis l'annonce de la mise en place de ce traitement³⁴. Il convient également de ne pas oublier les 930 greffés à ce jour, ni leurs problématiques spécifiques, entre autres le vieillissement de cette population. Ce constat, qui constitue une autre bonne nouvelle, pourrait nécessiter un développement de nouvelles recherches sur l'évolution de la greffe pulmonaire dans les années à venir.

C'est pourquoi le soutien actuel et à venir de VLM quant à la transplantation paraît de bon aloi, tout comme il l'est pour l'arrivée des nouveaux modulateurs de la protéine CFTR, de même que pour les autres approches innovantes ciblant les causes de la pathologie : vecteurs artificiels pour la thérapie génique, canaux alternatifs, nouvelles formulations pharmacologiques contre l'infection et l'inflammation, correcteurs génétiques, translecture

³⁴ VLM, « Essai d'évaluation de l'efficacité de Kaftrio[®] chez les patients de 12 ans et plus, porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale », juillet-août 2020, document ayant servi à l'établissement de l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS : « Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – KAFTRIO 75mg, 50mg, 100mg, comprimé pelliculé – Première évaluation », 18 novembre 2020.

des codons stop, oligonucléotides anti-sens, impact de la maladie sur l'immunité innée ou sur le microbiote pulmonaire... Autant d'approches qui favorisent un « retour » à la recherche fondamentale pour mieux comprendre la physiologie cellulaire. « Il reste préférable de disposer d'un arsenal thérapeutique le plus riche possible, qui soit à même d'offrir une solution personnalisée pour chacun³⁵ », considère le directeur du conseil scientifique de VLM. Il n'est donc pas question de substitution ou d'opposition thérapeutique, mais plutôt d'une saine complémentarité entre les propositions de soins. Et qui sait si on ne pourra pas un jour combiner la greffe et la nouvelle trithérapie, grâce à un effacement du risque d'iatrogénie entre le Kaftrio[®] et les médicaments anti-rejets ?

Il s'agit en effet de vaincre cette terrible maladie qu'est la mucoviscidose, et dans l'association de patients qui lui est dédiée, on proclame aujourd'hui que « la voix des patients sera toujours plus forte que le coût des traitements³⁶. » Peut-être sera-t-elle toujours aussi forte et audible pour défendre et promouvoir la transplantation pulmonaire ? On rejoint ainsi l'un des principes de l'éthique, telle qu'elle a été promue par l'un de ses maîtres, Paul Ricœur : « une vie bonne, avec et pour autrui, dans des institutions justes³⁷ », qui pourrait se traduire dans le domaine de la santé comme « la visée du meilleur soin possible, avec et pour le patient, dans des institutions justes. »

³⁵ P. Barbry, « Dossier : la recherche fondamentale, clé de voûte des traitements de demain », *Vaincre*, n° 165, juillet 2020, p. 14.

³⁶ P. Foucaud, intervention à l'assemblée générale de VLM (sous format visio-conférence), le 10 avril 2021.

³⁷ P. Ricœur, *Soi-même comme un autre*, Paris, Seuil, 1990.

ANNEXES

1. Historique relatif aux greffes d'organes et de tissus (tous organes et tissus)

1.1 Une histoire marquée par des hésitations...

La transplantation pulmonaire s'inscrit dans la longue liste des greffes d'organes, qui ont connu, au cours de l'histoire depuis 1905 (en incluant les greffes pratiquées sur des animaux), heurts et malheurs, polémiques et déceptions, sans compter quelques échecs retentissants, dont les problèmes liés à l'immunosuppression. L'inquiétude, la frilosité, l'hostilité parfois pourraient donc provenir d'une évaluation somme toute assez défavorable quant à l'histoire de la greffe, vue essentiellement à travers ses échecs.

On peut remarquer des approches humaines différentes face à l'acte de transplantation, de même qu'une évolution des mentalités en une trentaine d'années :

La solidarité entre les vivants et les morts, matérialisée par la circulation des organes et des tissus, est à la fois cause et conséquence de transformations sociales... Dans les pays occidentaux, la pénurie des organes a été à l'origine de la définition de la mort cérébrale en 1968, et ainsi l'idée d'un corps humain distinct de la personne s'est imposée, avec pour conséquence le développement des transplantations. L'essor de cette technologie médicale a contraint l'Etat à intervenir pour que l'on admette désormais le corps humain mort comme un bien public ¹.

Cela n'empêche pas de penser que le principe de justice qui fonde la transplantation est mis à mal par la pénurie d'organes : des personnes décèdent parce qu'il n'y a pas assez d'organes disponibles. Ces décès sont considérés inacceptables, car le moyen de les réduire est précisément le prélèvement d'organes sur des personnes vivantes ou décédées.

Il a fallu que les mentalités françaises évoluent, entre un Code Pénal interdisant que l'on porte atteinte au corps d'autrui en vertu du principe de l'indisponibilité et de

¹ C. Dechamp-Leroux « Débats autour de la transplantation d'organes », *Sciences Sociales et Santé*, 1997, vol.15, n° 1, p.99.

l'inviolabilité du corps et du cadavre humain², et les objectifs (jugés légitimes, voire indispensables) de sauver des vies humaines ou de « recycler »³ le corps humain. La définition de la mort, passée de cardio-pulmonaire à cérébrale, et la notion de coma irréversible ont entraîné une multiplication des transplantations à partir des années 1970. Cela n'a pas empêché de nombreuses controverses, plutôt autour de la question du prélèvement des organes :

- loi Caillavet de 1976, autorisant les prélèvements à des fins thérapeutiques, ainsi que le consentement présumé⁴ ;
- la loi hospitalière de 1991, quant à la planification de l'activité de transplantation⁵ ;
- premières lois de bioéthique de 1994, instituant les principes de libre consentement, de gratuité et d'anonymat quant au don⁶ ;
- les DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social) de 1996⁷ ;
- et surtout un clivage entre le corps médical et celui des « profanes », plus méfiants quant à l'idée de « donner leur corps à la société », tout en devenant de plus en plus favorables à l'idée et à la pratique de la transplantation.

Les transplantations ont été favorisées par la loi Caillavet, qui élevait au rang de principe supérieur l'utilisation des organes des personnes décédées, et par la législation en général, « qui exposait l'adaptation au progrès médical en raison de l'attente des malades. La greffe était présentée comme l'expression contemporaine de la véritable solidarité

² A. Charaf Eldine, « Les prélèvements d'organes », *Revue de Droit Sanitaire et Social*, 1978, n° IV, p.451.

³ Selon Catherine Dechamp-Leroux, « la métaphore du recyclage du corps humain semble illustrer l'action rationnelle de nombreux préleveurs qui souhaitent potentialiser la « récolte » des organes : tout ce qui peut être utilisé dans le corps humain doit être prélevé. » (« Débats autour de la transplantation d'organes », *Sciences Sociales et Santé*, 1997, vol.15, n° 1, p.99.

⁴ Loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes.

⁵ Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991, portant réforme hospitalière.

⁶ Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

⁷ Loi n° 96-452 du 4 janvier 1996, portant diverses mesures d'ordre social et sanitaire.

humaine⁸. » Le sujet devait paraître d'importance, car la quasi-totalité des textes d'application des lois (entre 1976 et 2000) a été votée, soit une cinquantaine de textes réglementaires, dont 12 décrets en Conseil d'Etat. Cependant, le bilan global reste à consolider, car la greffe est devenue une approche de santé publique, en tant que facteur de réduction de la mortalité et du handicap. Il s'agit dès lors de construire une véritable politique publique du prélèvement et de la greffe.

1.2 ...mais une chronologie élogieuse de la greffe d'organes et de tissus.

Lors de sa conférence de presse pour le lancement du premier Plan Greffes en juin 2000, Martine Aubry n'a pas hésité à reprendre les propos du livre de Didier Houssin⁹ : « Pour parler de la greffe, il faut d'abord parler de la vie¹⁰. » C'est dire combien cette technique attache d'importance à la préservation de la vie en cas de défaillance majeure, comme dans le cas de la mucoviscidose ! « Redonner la vie » semble donc l'objectif prioritaire de la greffe, surtout quand il s'agit d'organes appelés à juste titre « vitaux ».

Le XX^e siècle a été émaillé d'importants progrès relatifs aux transplantations d'organes et de tissus, et la liste qui suit dresse un rapide panorama de ceux concernant la greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire exclusivement¹¹. De plus amples détails quant à ces évolutions technologiques sont mentionnés dans l'annexe suivante de ce travail¹².

- Karl Landsteiner (1868-1943), médecin viennois en même temps que biochimiste, a découvert les groupes sanguins en 1901, ce qui lui valut de recevoir le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1930. On savait depuis des années que, lorsqu'on mélange le sang d'animaux différents, les globules rouges s'agglutinent et éclatent. Landsteiner avait constaté qu'une réaction semblable pouvait survenir, mais pas systématiquement, quand

⁸ C. Dechamp-Leroux « Débats autour de la transplantation d'organes... », *Op. cit.*, p.110-111.

⁹ D. Houssin « L'aventure de la greffe », Denoël, Paris, 2000.

¹⁰ M. Aubry, Conférence de presse à l'Etablissement Français des Greffes concernant « le Plan Greffes », Paris, 22 juin 2000.

¹¹ Pour l'ensemble des transplantations, nous renvoyons à l'ouvrage documenté de René Küss et Pierre Bourget, « Une histoire illustrée de la greffe d'organes, la grande aventure du siècle », Sandoz, 1992.

¹² Voir en annexe 2 : « Chronologie des progrès en greffe pulmonaire ».

on mélange le sang de deux humains différents. Le grand mérite de Landsteiner fut de classifier le sang humain en groupes, bien connus maintenant sous le nom de groupes sanguins A, B, AB et O, et de montrer que la transfusion sanguine était sans risque chez des personnes possédant un sang du même groupe. Il devait établir que ces groupes étaient génétiquement définis et établir l'origine de la réaction d'agglutination. Cette découverte d'immense importance théorique et pratique fut prolongée par celle du système Rhésus et par l'étude de la composition biochimique des molécules formant les groupes sanguins¹³. C'est le début de la recherche sur les questions touchant au système immunitaire.

- En 1907, après avoir mis au point une technique de suture des vaisseaux sanguins, étape préalable à toute transplantation d'organe, Alexis Carrel (1873-1944) réalise chez un chat la transplantation du cœur et des poumons... l'animal est mort rapidement de septicémie. Deux ans auparavant, le chirurgien lyonnais quelque peu audacieux avait déjà réalisé la première greffe de cœur anastomosé d'un chiot au cou d'un chien !
- En 1949, s'est déroulée la première greffe de poumon chez un chien par Henri Métras à Marseille.
- En 1953, John Gibbon Jr. réalise la première opération cardiaque réussie avec une machine cœur-poumon artificiel qu'il a mise au point pour suppléer l'arrêt momentané de la circulation centrale.
- En 1957, Gertrude Elion et ses collègues développent l'azathioprine, premier médicament immunosuppresseur utilisé pour bloquer le rejet du greffon.
- En 1958, Jean Dausset (1916-2009) et Jean Bernard (1907-2006) mettent en évidence les groupes leucocytaires HLA, ce qui se traduit en français CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). Ce système peut définir le groupe tissulaire des individus et permet de connaître la compatibilité entre donneur et receveur pour une greffe d'organe. En 1980, cette découverte a valu l'obtention du Prix Nobel à Jean Dausset, tandis que

⁶ G. Gachelin « Groupes sanguins : Karl Landsteiner », *Encyclopædia Universalis*, [en ligne] <<http://www.universalis.fr/encyclopedie/groupes-sanguins-karl-landsteiner>>, consulté le 10 février 2020.

son comparse deviendra en 1983 le premier président du CCNE (Comité Consultatif National d’Ethique).

- En ce qui concerne les premières greffes rénales et cardiaques, on peut donc considérer l’aventure comme étant récente, puisque celles-ci remontent aux années 1960. Récente, elle se révèle également brillante, car notre pays a largement contribué au développement de la greffe d’organes et de cellules souches. Enfin, l’aventure est aussi collective, car, au-delà de l’exploit individuel, il importe de souligner le rôle de cette chaîne humaine et solidaire, et particulièrement celui des pionniers en partie cités dans ce travail.
- Les traitements immunosuppresseurs ont pu compter sur la découverte de la ciclosporine A développée dans les années 1970 par le Dr Jean Borel et ses collaborateurs : première utilisation clinique comme immunosuppresseur en 1978, approbation par la FDA et mise à disposition par les laboratoires européens Sandoz et Novartis en 1983.
- En 1988, a eu lieu première greffe de sang de cordon ombilical par le Pr. Eliane Gluckman, à l’hôpital Saint-Louis à Paris. Les cellules souches hématopoïétiques contenues sont destinées au traitement de plusieurs maladies graves, dont les leucémies.
- Désormais, on peut compter sur la fabrication de plus en plus courante d’organes et de tissus à partir de cellules souches embryonnaires, qui pose un certain nombre de questions éthiques, étant donné que cette pratique aboutit *in fine* à la destruction des embryons utilisés. La fabrication d’organes artificiels en 3D est également d’actualité¹⁴,

¹⁴ La prouesse française récente la plus remarquée a été le cœur artificiel développé par la Société Carmat de 2016 à 2018, année pendant laquelle l’organe en question a tenu 8 mois avant que le patient ne soit greffé d’un nouveau cœur « naturel ». C’est aussi le lieu où l’on peut évoquer quelques autres innovations françaises, telle l’allogreffe de main par le Pr. Jean-Michel Dubernard (né en 1941) à Lyon en 1998, et la double greffe bilatérale de mains par le même professeur en 2000. De même, la thérapie génique utilisée de 2014 à 2017 pour traiter avec succès la drépanocytose grâce aux travaux du Pr. Marina Cavazzana de l’hôpital Necker-Enfants Malades et de l’Institut Imagine à Paris. En avril 2018, celle-ci a poursuivi, toujours avec succès, ses recherches avec la bêta-thalassémie, en collaboration avec une équipe américaine. Autre maladie du sang traitée par thérapie génique, en septembre 2019, la maladie de Fanconi, grâce aux travaux d’Anne GALY, directrice de recherche INSERM au Génethon d’Evry, complétant ceux de Juan Bueren, du CIEMAT de Madrid.

de même que la conservation d'organes prélevés dans des banques dédiées, comme cela se pratique depuis plus longtemps pour les tissus.

- Selon le dernier rapport de l'ABM en 2018, on compte en France 63 000 personnes qui vivent avec un organe greffé, et 5 805 greffes d'organes tous confondus se sont déroulées cette même année. On remarque une diminution par rapport à 2017, en raison de l'épidémie de grippe de l'hiver 2018 et de la prise en charge des AVC limitant le nombre de donneurs en état de mort encéphalique.

2. Chronologie des progrès en greffe pulmonaire

Voici un bref résumé chronologique des découvertes durant le XX^e siècle, illustrant succinctement les progrès relatifs à la greffe pulmonaire exclusivement¹⁵ :

- En 1963, la première greffe mono-pulmonaire chez l'homme est réalisée par le Pr J. Hardy au Mississippi (USA). Une quarantaine d'autres greffes pulmonaires ont été pratiquées jusqu'en 1970, donnant lieu au même nombre de décès en péri-opératoire, jusqu'à 6 mois post-greffe environ. Même si l'opération en soi est un succès, le poumon seul ne fonctionne pas, il faut impérativement y adjoindre le cœur.
- C'est ce qui sera fait l'année 1968, la première greffe cardio-pulmonaire étant pratiquée par le Pr D. Cooley, à Houston au Texas (Etats-Unis)¹⁶.
- Dans les années 1980, la France connaît sa première greffe mono-pulmonaire, soit presque vingt ans après les Etats-Unis.
- En 1981, ont lieu à San Francisco les premières greffes réussies de blocs cœur-poumons par les Docteurs N. Shumway et Bruce Reitz grâce à l'utilisation de la

¹⁵ Pour l'ensemble des transplantations, voir l'ouvrage documenté de René Küss et Pierre Bourget, « *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, la grande aventure du siècle* », Sandoz, 1992.

¹⁶ Il convient de citer lors des années 1967-1968, deux autres grands noms de la transplantation dans le monde, même s'il ne s'agit pas de l'organe pulmonaire : le Professeur Claude Barnard, au Cap, en 1967 et le Professeur Christian Cabrol, à Paris en 1968.

ciclosporine A dans le traitement immunosuppresseur.

- En 1982, s'est déroulée la première greffe cardio-pulmonaire en France, pratiquée par le Professeur Christian Cabrol, à l'hôpital de La Pitié Salpêtrière de Paris. « Reconnu par l'ensemble de la communauté médicale internationale pour son rôle pionnier dans la greffe cardiaque, il laisse le souvenir d'un homme engagé au service de tous, extrêmement humain et proche de ses patients¹⁷.
- En 1983 à Toronto (Canada), John Cooper réalise la première greffe mono-pulmonaire viable (pour cause d'emphysème et de fibrose, donc avec moins de surinfections que dans la mucoviscidose). C'est aussi l'année de la première greffe mono-pulmonaire dans le cadre de la mucoviscidose, avec le Professeur M.H. Yacoub, au Royaume-Uni.
- En 1986, John Cooper réitère son expérience précédente, mais sur deux poumons. Il est suivi l'année suivante par une équipe française.
- En 1988, c'est la première greffe bi-pulmonaire qui est réalisée dans le cadre de la mucoviscidose par le Dr. Camboulive à l'hôpital de la Timone à Marseille (soit un an avant la découverte du gène CFTR, responsable de la mucoviscidose).
- En 1989, l'équipe de Pr. Bisson (Hôpital Foch) se passe de circulation extracorporelle (CEC) pour mener à bien une greffe pulmonaire bilatérale en séquentiel pour une mucoviscidose.
- Depuis cette date, on assiste au perfectionnement des traitements immunosuppresseurs et des techniques chirurgicales. A titre d'exemple, en 2017, l'équipe de Bernard Vanhove et de Gilles Blancho a testé avec succès une nouvelle molécule immunosuppressive lors d'un essai clinique de phase I au Centre de Recherche « Transplantation et Immunologie » de Nantes : le traitement utilisé était un fragment d'anticorps, une molécule capable de se fixer sur une cible pour en inhiber son action biologique. Dans ce cas précis, l'anticorps ciblait la protéine CD28 présente à la

¹⁷ Extrait de l'avis de décès dans « Le Figaro » du 19 juin 2017 ; le Professeur Christian Cabrol est décédé le 16 juin 2017 à Paris, à l'âge de 91 ans.

surface de certaines cellules du système immunitaire. L'idée était de tester la tolérance et l'effet potentiel de l'immunosuppression dans la molécule. De fait, il s'est révélé qu'elle était bien tolérée par l'organisme, et qu'elle permettait de moduler la réponse immunitaire¹⁸. On peut aussi évoquer la première série de 11 EVLP, ou perfusions pulmonaires ex-vivo, réalisées pour la première fois par le Pr. Shaf Keshjavee à Toronto¹⁹.

3. Les grands principes généraux et éthiques du don d'organes

Donner un organe est un geste généreux, reconnu et apprécié comme tel, mais il ne peut se passer d'un certain nombre de considérations éthiques prescrites par le sens commun et inscrites dans la loi civile. Ainsi, la justice et le respect forment les deux socles fondamentaux sur lesquels s'appuie l'acte du don. Celui-ci se décline en trois dispositions légales et morales, que sont le consentement, l'anonymat et la gratuité.

3.1 La justice

La première justification de la transplantation d'organes d'un humain à un autre est thérapeutique : il s'agit, par ce moyen, de sauver la vie d'un malade. Un des caractères du principe de justice (ou de solidarité) semble lié à la notion de besoin vital, qui engage en effet un des devoirs majeurs des êtres humains les uns vis-à-vis des autres : celui de se porter assistance, et de ne pas se laisser mourir. Dans le cas des greffes d'organes, l'application du principe de justice semble fonder solidement le devoir de chercher à obtenir pour l'un ce qui n'est plus ou pas indispensable à l'autre. Cependant, le corps n'est pas simplement un objet fonctionnel qui conditionne la survie d'un être humain, il est aussi la condition de la présence du sujet à lui-même et à ses semblables. Sous le premier rapport, le corps n'est qu'un moyen physiologique, détachable de la personne par une sorte d'abstraction naturaliste qui met en suspens l'évidence phénoménologique de son intégrité.

¹⁸ N. Poirier et al, « First-in-Human study in healthy subjects with FR104, a pegylated monoclonal antibody fragment antagonist of CD28 », *Journal of Immunology*, juin 2016.

¹⁹ Pison C., *Transplantation pulmonaire et mucoviscidose. Passé, présent et avenir*, Paris, Journée Transplantation et Mucoviscidose, novembre 2016.

Sous le second rapport, au contraire, il est une condition de l'existence subjective et sociale d'une personne : l'existence du corps est le seul moyen d'attestation d'une présence personnelle. Le corps n'est pas un objet de propriété juridique que le sujet pourrait aliéner à sa convenance, il est le dépositaire des engagements mutuels de la société et du sujet.

3.2 Le respect

3.2.1 Le respect du corps humain à prélever

Le principe de respect pose l'inviolabilité de la personne humaine et de son corps. L'acte du don est lié à la notion de respect, qui lie le sujet qui respecte et l'objet respecté d'une façon particulière ; il rend les égards obligatoires, et il est toujours impérieux. Selon une tradition inspirée de la Rome antique, le droit distingue, dans une opposition majeure, les personnes des choses. En règle générale, cette classification ne pose aucune difficulté : les objets inanimés sont instinctivement des choses, des biens meubles (comme une table) ou immeubles (comme une maison), d'appropriation privée (comme un fauteuil) et/ou publique (comme un rond-point) ; de même, les êtres humains animés et « vivants » sont tout aussi instinctivement ou naturellement des personnes. Deux catégories ont cependant beaucoup intéressé doctrine et législateur : les animaux et les corps humains sans vie. S'agissant du cadavre des êtres humains, une controverse existe depuis longtemps et n'a, semble-t-il, jamais été véritablement tranchée. Pour certains, le cadavre est une personne, pour d'autres, il est une chose. Une troisième voie existe : celle d'une « autre chose » qui serait une « personne défunte » ou « personne décédée »²⁰.

Si l'on adopte une démarche chronologique, on peut être amené à penser que le cadavre (qui indubitablement, avant la mort, est une personne et non une chose) demeure une personne. Aucun individu ayant vu un proche mourir n'aurait l'idée de le considérer, après le dernier souffle de vie, comme une chose, tel un bien mobilier ! La loi punit d'une

²⁰ L'ensemble des opinions sur le statut du cadavre peut se lire dans l'ouvrage rédigé sous la direction de M. Touzeil-Divina, M. Bouteille-Brigant et J.-F. Boudet, *Traité des nouveaux droits de la Mort*, t. I, *La Mort, activité(s) juridique(s)*, et t. II, *La Mort, incarnation(s) cadavérique(s)*, Le Mans, Éditions L'Épitoge - Lextenso, 2014.

infraction toute atteinte à l'intégrité du cadavre²¹. Or cette protection pénale figure au chapitre des « atteintes aux personnes » et non à celui des « atteintes aux biens ». La jurisprudence appliquant la disposition pénale et relative à la manipulation de cadavres fait également référence à la notion de « dignité de la personne humaine », qui apparaît alors comme un témoignage de ce que le cadavre pourrait être encore une personne et ne devrait pas être considéré comme une chose vulgaire, au nom du respect qu'on lui doit. Le respect dû au corps humain, et donc à l'intégrité corporelle, « ne cesse pas avec la mort²² ». C'est ce que rappelle la nouvelle rédaction de la loi funéraire n° 2008-1350 du 19 décembre 2008. En droit, la notion de « dignité de la personne humaine » a été reconnue par la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales puis par le droit de l'Union Européenne²³.

Le rattachement du cadavre à la catégorie des choses peut se manifester, selon certains auteurs, par une référence directe à une chose : ainsi, eu égard aux dispositions régissant le prélèvement d'organes, Xavier Labbée considère-t-il, à l'inverse d'un courant qualifiant une prothèse de « personne par destination », que « l'individu dont la volonté est apte à immobiliser par anticipation un objet mobilier peut tout aussi bien mobiliser par anticipation. La dépouille serait un objet mobilier par anticipation²⁴ ». Toutefois, si le cadavre est une chose, « ce n'est pas une chose comme les autres, et le droit exercé sur elle n'est peut-être pas le droit de propriété. » Le cadavre est une chose sacrée. Dès lors, réactivant une catégorie existant depuis l'Antiquité, Xavier Labbée, à l'image d'autres auteurs, juge que ce caractère sacré justifierait que le cadavre soit hors du commerce, qu'il soit digne de respect et que son régime déroge au droit commun des biens²⁵. On rejoint ici

²¹ Art. L.225-17 du code pénal, alinéa 1^{er}.

²² Code de la Santé Publique, art. 4127-2, alinéa 2 ; art. 16-1-1 du Code civil ; art. 2 *in fine* du Code de déontologie médicale.

²³ C. Grewe, « La dignité humaine dans la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme - Intervention à la 7ème conférence-débat du Centre de droit public comparé », *Revue générale du droit*, Université Panthéon-Assas Paris II, n° 18323, 30 octobre 2014.

²⁴ X. Labbée, « La dévolution successorale des restes mortels », *Études sur la mort*, n° 125, dans « Le monde des funérailles », 2004, p. 51-62.

²⁵ H. Popu, *La Dépouille mortelle, chose sacrée. À la redécouverte d'une catégorie juridique oubliée*, Paris, L'Harmattan, 2009.

la question de la primauté de la personne et la non-patrimonialité du corps humain. Par voie de conséquence, le corps ne saurait faire l'objet d'aucune marchandisation d'organes.

La difficulté éthique est d'admettre que la mort puisse être source de vie. Certains mettent en avant l'idée d'une solidarité collective pour que la mort puisse «servir» à quelque chose. D'autres voient dans le prélèvement d'organes une amputation, une atteinte à l'intégrité corporelle. Celle-ci est en réalité une absence d'atteinte à la personne dont la primauté et l'inviolabilité sont assurées par la loi²⁶, elle n'est pas liée à la présence ou à l'absence d'un organe. Lors des amputations du sein chez les personnes atteintes de cancer et chez les patients qui subissent une chirurgie liée au cancer de façon générale, l'intégrité de leur corps comme élément de droit n'est pas mise en cause ! Le corps n'est ni une batterie d'organes, ni un pourvoyeur d'organes. La réussite des transplantations n'implique pas nécessairement une vision mécaniste du corps, corps qui ne serait qu'un ensemble de pièces détachées. Le don d'organes reste, comme on l'a dit, une question de lien social où se joue la transmission de ce qui ne peut faire l'objet d'un partage: le corps.

Plus encore qu'une chose, le cadavre peut aussi être considéré comme un bien, c'est-à-dire comme une chose appropriée. Ce rattachement du cadavre à la catégorie des biens se retrouve tant sous la plume du législateur que dans les décisions des juridictions (à propos du don du corps à la science, de l'appartenance de certains cadavres au domaine public, des autopsies judiciaires, etc.). Il semble donc que les cadavres doivent être considérés, en droit, non seulement à l'instar de « personnes » que l'on qualifierait désormais de « personnes défunes » ou « personnes décédées », mais encore qu'il faut leur appliquer un régime juridique conséquent de protection semblable, en partie, à celui qui permet de garantir la domanialité publique. On peut donc en tirer les formulations suivantes :

- lorsque la fin de l'activité cérébrale est constatée, tout être humain est considéré comme une « personne défunte » ou « personne décédée ».
- La nation est la gardienne des « personnes défunes » ou « personnes décédées ».

²⁶ Art. 16 du Code Civil.

- En conséquence, l'État assume la protection due à la dignité des personnes et en garantit l'inviolabilité, l'intangibilité et l'imprescriptibilité.

Cette proposition se trouve dans les écrits de Matthieu Touzeil-Divina et Magali Bouteille-Brigant et elle soulève de nombreuses interrogations qu'il convient de reconnaître²⁷. Cependant, il paraît déjà important et opportun d'affirmer ceci : la conservation des restes humains ne devrait se justifier que dans la perspective d'un protocole de recherche validé par l'autorité instituée, et le prélèvement d'organes en vue d'une transplantation peut entrer certainement dans ce cadre.

3.2.2 Le respect de la volonté individuelle quant à la destinée de ses organes

Il y a aussi le respect de la volonté de chacun sur la libre disposition de son corps et de ses organes, au-delà même du décès, respect qui est assuré par certaines dispositions législatives²⁸. Les dernières en date prévoient une information amplifiée des Français sur cette question et une facilité pour toute personne opposée au don de s'inscrire sur le registre des refus ou sur un autre support également très accessible et défini dans un décret du Conseil d'État²⁹. Le respect de la volonté de chacun est désormais à l'abri de tout contournement, de toute transgression. Cela permet de renforcer, de sacraliser quatre variétés de droits pour l'ensemble des personnes concernées :

- Droit à l'information sur une question susceptible de concerner chacun d'entre nous (campagne très large en 2016 par l'Agence de la biomédecine) ;
- Droit au respect de la volonté propre de chacun, sans possibilité laissée à l'Etat, aux proches ou aux médecins de contrevenir à cette volonté ;

²⁷ M. Touzeil-Divina, M. Bouteille-Brigant, « Le droit du défunt », *Communications*, vol. 97, n° 2, 2015, p. 29-43.

²⁸ Assemblée Nationale, amendement n° AS1344, présenté par Jean-Louis Touraine et Michèle Delaunay, 13 mars 2015.

²⁹ J.-L. Touraine, « Dons d'organes : pour le respect de la volonté de chacun », *Espace Ethique Région Ile-de-France*, 4 juin 2015.

Décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès.

- Droit à la quiétude de la famille dans les moments de deuil et de recueillement ;
- Droit au traitement de chaque malade en attente d'une transplantation d'intérêt vital.

Il convient d'interroger la manière dont l'ensemble de la société se représente le don, la greffe et la mort dans le cas du prélèvement post mortem. Comment par exemple parvenir à une information acceptable sur la transplantation, tout en tenant compte des représentations socio-culturelles du corps, de son intégrité et de la mort ? A ce sujet, il importe de souligner que le don est le témoignage d'un lien avant d'être un transfert de bien. A elle seule, la notion de don est abstraite: elle devient concrète quand est pris en compte le contexte de lien social dans lequel le don s'effectue.

3.3 Les principes éthiques actuels du don : consentement, anonymat, gratuité.

Les représentations contemporaines du don et de la transplantation d'organes sont issues d'une évolution socio-historique qui a vu le jour à la fin des années 1960, avec la première greffe cardiaque, et qui s'est consolidée dans les années 1980 et 1990 avec l'avènement des immunosuppresseurs, en transformant la transplantation en une thérapie de choix dans le traitement de l'insuffisance terminale de certains organes. A partir de là, un discours de l'espoir fut relayé par la presse, et la rhétorique du don fit son apparition : en termes de représentations sociales, c'était grâce au donneur et à son geste altruiste que la vie est restituée au receveur.

Dès lors, la transplantation devient un enjeu de société et de santé publique imposant un cadre éthique. Celui-ci doit être adapté au cas par cas au contexte spécifique de la relation donneur-receveur, où s'affrontent les motivations du don et les limites éthico-juridiques de la greffe d'organes³⁰. En France, le d'organes repose sur trois principes :

3.3.1 Le consentement éclairé

Selon la loi, ce consentement est présumé, ce qui signifie que toute personne est présumée consentante au don, sauf si elle a exprimé explicitement son refus. Elle peut le

³⁰ D. Stagno, L. Benaroyo « Transplantation avec donneurs vivants : enjeux éthiques », *Médecine et Hygiène*, n° 3098, 2006, p. 1-6.

faire de deux manières : faire connaître sa position à ses proches, ou s'inscrire sur le registre national des refus, tenu par l'Agence de la Biomédecine, à La Plaine-St-Denis. Ce registre est encore peu connu et utilisé : en février 2015, seulement 93368 personnes y étaient inscrites.

En cas de décès, et si un prélèvement se révèle possible, les médecins consultent le registre des refus : si la personne y figure, le prélèvement n'a évidemment pas lieu, quel que soit l'avis de la famille. Si la personne n'y est pas inscrite, la loi impose aux médecins de consulter les proches pour savoir si le défunt avait exprimé ou non une position sur le sujet. Bien souvent, la famille ignore ce que leur proche aurait souhaité. Et dans ce moment de grande douleur, elle s'oppose souvent au prélèvement, même si l'équipe soignante lui expose le plus délicatement possible les modalités du don d'organes. Cette dernière joue un rôle important dans cette étape qui peut être particulièrement difficile pour la famille du donneur. Même si la loi ne les y oblige pas, les médecins suivent alors toujours son avis. Yvanie Caillé, responsable de l'association RENALOO, qui représente des patients atteints de maladies rénales, affirme : « *Il faut faire confiance à l'humanité et au tact des équipes hospitalières.* »³¹ En cas d'accord de la famille du donneur, l'équipe de prélèvement informe l'Agence de la Biomédecine de la disponibilité d'un greffon, et elle indique ses caractéristiques biologiques.

Cette procédure illustre le caractère interdisciplinaire du consentement au don d'organes : il semble impératif de s'interroger sur les diverses rationalités à l'œuvre dans le don et la greffe d'organes, où se croisent des enjeux biologiques, médicaux, psychologiques, sociaux, culturels et médiatiques. Seule une réflexion interdisciplinaire sur ces enjeux permet de développer une posture critique chez les différents acteurs, et d'améliorer notamment la qualité du choix éclairé du don d'organe. Et c'est sur cette base qu'un dialogue entre médecins, patients, donneurs et responsables de santé publique peut s'initier et qu'une politique éclairée du don peut sans doute voir le jour.

³¹ P. Bienvault « Don d'organes, un amendement qui suscite le débat », *La Croix*, 26 mars 2015.

3.3.2 L'anonymat complet entre donneur et receveur

D'après le Docteur Pierre Bonnette, chirurgien de transplantation thoracique à l'hôpital Foch de Suresnes, la littérature médicale est riche en articles analysant des variables pouvant conduire à un sur-risque éventuel lié au greffon et à son origine. Les équipes chirurgicales essaient de peser, dans l'utilisation des greffons proposés, les différents risques et avantages pour chaque patient. C'est l'usage d'une médecine personnalisée (un greffon – un malade) qui se fait jour, avec l'examen des risques opératoires, des risques liés aux médicaments ou aux examens... Selon ce médecin, « une communication pré-greffe des données du donneur au receveur serait très complexe à gérer, et n'apparaît vraiment pas souhaitable. Cependant, quelques particularités autour du donneur pourraient être soumises à une demande d'autorisation signée (donneur étranger, antécédent d'hépatite B, etc.)³². »

3.3.3 La gratuité de l'acte de don

D'un point de vue philosophique, le don ne s'assure pas d'un retour. Pour développer cette idée, Marcel Mauss a conçu le don comme un système comprenant trois moments : donner, recevoir, rendre³³. A la lecture de cet anthropologue, on peut considérer que recevoir est le principal problème dans le don d'organes, alors que recevoir va de soi dans les autres systèmes de circulation. De fait l'impossibilité évidente de rendre au donneur décédé introduit un état de dette négatif, présenté par certains comme « la tyrannie du don »³⁴. Jacques Godbout présente bien la situation : « La dette engendrée par un tel don est si grande que le receveur peut craindre la demande de la famille du donneur³⁵. » C'est aussi pour résoudre ces difficultés que la règle de l'anonymat du don a été instituée, et que certains transplantateurs présentent l'organe greffé selon une vision mécaniste, du style : « Le cœur, ce n'est qu'une pompe » !

³² P. Bonnette « Autour de la greffe pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 65, avril 2013, p. 33.

³³ M. Mauss, *Essai sur le don*, Paris, PUF, coll. Quadrige, 1924.

³⁴ R. C. Fox, J. P. Swazey, *The courage to fail, a social view of organ transplants and dialysis*, University of Chicago Press, 1974.

³⁵ J.T. Godbout, « Le don au-delà de la dette », Paris, *Revue du Mauss*, n° 27, 2006, p. 91-104.

D'un point de vue psychologique, la crainte d'être transformé en un instrument de la famille du donneur peut devenir un lien menaçant pour l'identité symbolique du receveur. De fait, pour la famille du donneur, il peut arriver que ce dernier continue de vivre dans le receveur. Finalement, on se trouve davantage face au risque de perdre son identité que face au risque de la dette évoquée plus haut ! Quant au receveur, un rapport symbolique peut s'établir avec le donneur décédé : on retrouve cette idée de « dette éternelle », mais vécue de manière positive : le receveur peut parler à son donneur !

Les transplantateurs, quant à eux, peuvent considérer que toute relation avec le donneur est pathogène, et qu'il convient de neutraliser le don reçu, le recevoir comme une marchandise, un objet dépersonnalisé, selon le modèle marchand et mécaniste³⁶. Il est clair que les receveurs ne partagent pas cette vision des choses, car ils vivent au plus profond d'eux-mêmes l'expérience du don comme une transformation positive, donnant lieu à une personnalité amplifiée.

Certes la dette est unilatérale, mais elle peut être transformée en désir de rendre et en personnalisant le greffon par un surinvestissement de la personnalité du donneur. En tout état de cause, il convient d'assumer l'asymétrie de la dette : l'être humain vit de renoncement aux choses et d'asymétrie. On peut être grandi par autrui, car on se construit en relation avec les autres. C'est ainsi qu'on peut aboutir à une asymétrie de la dette positive, ce qui entraîne la nécessité du don pour faire du lien (on renonce à quelque chose pour entrer dans un rapport asymétrique).

Le don d'organes est donc un acte de générosité et de solidarité entièrement gratuit. D'un point de vue juridique, la loi interdit toute rémunération en contrepartie de ce don. Le principe de gratuité interdit tout paiement du donneur (vivant ou mort), quelle qu'en soit la forme. Il découle directement de l'arrière-plan éthique dans lequel se sont développées les pratiques de prélèvement et de greffe : il s'agit du contexte de la Déclaration des Droits de l'Homme et du citoyen, qui stipule que c'est la naissance, et non pas une grâce ou une faveur de l'État qui confère la qualité de sujet de droit. Et c'est bien en ce sens qu'il faut entendre que « les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droit ». C'est la

³⁶ L. A. Sharp, « Organ Transplantation as a Transformative Experience: Anthropological Insights into the Restructuring of the Self », *Medical Anthropology Quarterly*, vol. 9, n° 3, 1995, p. 357-389.

naissance comme incarnation qui fait de tout être charnel un sujet de droit. Cette définition de l'homme instaure comme principe de base de notre droit « l'indivisibilité du corps et de l'esprit, constitutive de la personne humaine et de la personnalité juridique tout à la fois, entre lesquels existe une relation d'identité³⁷. » De cette identité du corps et de la personne, il découle que la gratuité est alors conçue comme la garantie du respect de la personne humaine incarnée, dont le corps doit rester « hors commerce », par opposition aux choses qui sont « dans le commerce³⁸. » La gratuité permet alors d'autoriser le prélèvement, et en même temps d'éviter que le corps morcelé ne soit assimilable à un objet. La pratique des greffes a donc été dès le départ organisée dans ce cadre : la loi Caillavet, qui encadre les pratiques de prélèvement et de greffe, indique que « sans préjudice du remboursement qu'ils peuvent occasionner, les prélèvements [...] ne peuvent donner lieu à aucune contrepartie pécuniaire. » Il est régulièrement précisé, dans la loi, que la gratuité s'applique à celui qui « fait don » de ses organes. Le législateur s'est en effet préoccupé d'utiliser un vocabulaire spécifique – le donneur et le receveur – par opposition au vocabulaire concernant les biens qui peuvent faire l'objet de contrats, et où les termes sont ceux de donateur et de donataire³⁹.

3.4 La traduction législative de ces principes dans le droit français

Les premiers textes législatifs évoquant le don d'organes, datant de 1877 puis de 1949, s'efforçaient de concilier le principe intangible de l'inviolabilité du corps humain avec les besoins thérapeutiques. Ils subordonnaient l'utilisation médicale du corps humain après la mort à une déclaration expresse dans un testament⁴⁰. Les acteurs des premières greffes d'organes ont dû en prendre lointainement connaissance. Mais il a fallu attendre l'année 1976 pour que soit consacrée la règle du consentement présumé de la personne au

³⁷ Conseil d'Etat, *La révision des lois de bioéthique*, La Documentation Française, 2009.

³⁸ P. Amiel, « Les méthodes de recherche sur l'être humain » *Les Grands avis du Comité national d'éthique*, LGDJ, Lextenso, pp.451-470, 2013.

³⁹ V. Gateau, « La gratuité dans le cadre du don d'organes », *Revue du MAUSS*, n° 35, 2010, p. 463-476.

⁴⁰ Loi du 15 novembre 1877 sur la liberté des funérailles et loi n° 49-890 du 7 juillet 1949, dite loi Lafay.

prélèvement d'organe, celle-ci devant faire connaître de son vivant le refus d'un tel prélèvement⁴¹.

4. Considérations éthiques générales quant aux greffes

4.1 Une multitude de questions éthiques

Avec le progrès des techniques, l'augmentation des demandes, la rareté des donneurs, l'exigence de qualité pour les poumons à transplanter, etc., les questions éthiques propres à la transplantation pulmonaire sont devenues souvent plus complexes : le consentement informé du receveur, la liberté du donneur et de sa famille, le droit de la société à prélever les organes d'un cadavre, même en l'absence d'un consentement explicite, la licéité des éventuelles compensations, celle de certaines transplantations qui peuvent influencer l'identité du receveur⁴², l'établissement de critères d'assignation des poumons à transplanter entre les différentes personnes en liste d'attente, la légitimité des transplantations expérimentales, la certification de mort en cas de prélèvement sur des cadavres « à cœur battant », etc⁴³. Mais au-delà des hypothèses et des problématiques spécifiques à la greffe de poumons, on retrouve toujours les problèmes de fond de toute la bioéthique : le rapport de domination/respect de la personne sur la nature corporelle, le rapport entre technologie et éthique...

Il a souvent été davantage question du donneur et du prélèvement, que du receveur et de la transplantation. Cette remarque vaut pour toute la littérature médicale et scientifique sur le sujet jusqu'à nos jours ! Les choses se clarifient, ou du moins s'équilibrent, avec la loi du 29 juillet 1994, qui expose explicitement l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur.⁴⁴ C'est cette même loi qui institue l'Etablissement Français des Greffes, qui consacre l'anonymat du donneur et du receveur, et qui exclut la commercialisation des dons d'organes, cette disposition étant confirmée en 1997 par la Convention d'Oviedo, premier

⁴¹ Loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976, dite loi Caillavet.

⁴² Voir en cinquième partie de ce travail, le paragraphe 3.8.1. « Vivre avec l'organe d'un autre ».

⁴³ Liste (non exhaustive) des questions dressée par Elio Sgreccia, dans *Manuel de Bioéthique, les fondements de l'éthique médicale*, Paris, Mame-Edifa, 2004.

⁴⁴ Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, portant don et utilisation des éléments et produits du corps humain.

instrument juridique international contraignant dans le domaine de la bioéthique, et « droit commun » de l'Europe en matière de bioéthique. C'est l'explosion de la demande d'organes à transplanter qui a entraîné une pratique plus assidue de la transplantation, mais aussi une réflexion organisée sur ladite pratique. Si les productions du CCNE furent conséquentes, le dit-comité ne fut pas le seul à émettre des avis et argumentaires : cela fut également le cas du département de bioéthique du Conseil de l'Europe⁴⁵, de la Revue Politique et Parlementaire⁴⁶, de l'Organisation Mondiale de la Santé⁴⁷, de l'Académie de Médecine⁴⁸, de la Mission d'Information de l'Assemblée Nationale⁴⁹, de la Commission des Affaires Sociales du Sénat⁵⁰, de l'Office parlementaire d'évaluation des choix techniques et scientifiques (OPECST), etc. Les publications ne manquent donc pas quant aux aspects éthiques de la greffe, mais on peut remarquer qu'elles sont finalement assez récentes, bien au-delà de la mise en place de la première greffe mono-pulmonaire dans le monde (1963), et même au-delà de la première transplantation bi-pulmonaire en France (1989).

4.2 L'investissement financier de la transplantation pulmonaire

Parmi les questions éthiques posées, on peut s'interroger sur le poids du financement de la recherche par les associations de patients. Il convient de rajouter aux chiffres connus le montant des actions médico-sociales organisées, et souvent financées, par les associations, de même que la prise en charge des équipements lourds hospitaliers ou celle des doctorants et post-doctorants chargés de la recherche scientifique dédiée. Tout ceci autorise à s'interroger sur certains risques : captation des capacités d'investissement

⁴⁵ C. De Sola, Audition du 15 janvier 2009.

⁴⁶ C. Camby : « Don d'éléments du corps humain et gratuité », *Revue Politique et Parlementaire*, n° 1050, 1^{er} trimestre 2009.

⁴⁷ Article « Transplantation d'organes et de tissus humains », OMS, EB123/5, 18 avril 2008.

⁴⁸ Y. Chapuis « Le recours aux donneurs vivants en transplantation d'organes », *Rapport à l'Académie de Médecine*, 24 mars 2009.

⁴⁹ A. Claeys « Révision des lois de bioéthique : favoriser le progrès médical, respecter la dignité humaine », *Rapport d'information n° 2235*, janvier 2010.

⁵⁰ A. Milon « Accélérer l'application de la loi de bioéthique : une nécessité pour le progrès thérapeutique », *Rapport n° 309*, 2005-2006.

collectif par certaines associations au détriment d'autres ? Position privilégiée de ces associations reconnues pour tirer un profit supplémentaire des ressources et des infrastructures publiques ? Quelle exacte représentativité des associations pour les malades qui les considèrent comme porte-parole ? Autant de questions relatives aux oppositions entre intérêts particuliers et intérêt général, entre Etat et société civile...

Les moyens financiers mis en œuvre ont néanmoins pu jouer en défaveur de la greffe pulmonaire : une possible disproportion des moyens techniques utilisés, entraîne *ipso facto* des frais qui peuvent apparaître exorbitants (plateaux techniques, équipes médicales, durée de l'intervention et de l'hospitalisation, suivi au long cours...). D'autres affectations jugées plus urgentes – et plus prometteuses – peuvent souffrir d'un investissement estimé trop important : développement des soins courants (aérosolthérapie, kinésithérapie respiratoire, diététique...), amélioration de l'antibiothérapie, thérapie de la protéine, thérapie génique, etc. Il convient donc de rechercher une juste adéquation entre les moyens mis en œuvre et les objectifs poursuivis, afin que les investissements matériels et financiers ne découragent pas les chercheurs et les équipes sur le terrain⁵¹.

4.3 Ce que disent les institutions européennes en matière de greffes d'organes

Les grands principes qui ont inspiré la législation du Conseil de l'Europe en matière de transplantations, greffes et prélèvements de tissus et organes d'origine humaine visent à favoriser la collaboration et la sécurité sanitaire, et à empêcher la commercialisation⁵². Il y est fait mention de l'opposition explicite au don d'organe *post mortem*, du consentement « présumé » en l'absence d'une opposition à ce même prélèvement après la mort, de sanction en cas de fausse déclaration de mort visant à anticiper la transplantation à partir d'un cadavre, et d'une certaine tendance à considérer le cadavre comme *res communis*

⁵¹ A titre d'exemple, le coût de la procédure du reconditionnement ex-vivo est évalué à 13 000 € pour chaque greffon...

⁵² -Conseil de l'Europe/Comité d'Experts, « Le transport et l'échange international de substances d'origine humaine », *Recommandation n° R(79)5*, Strasbourg, 14 mars 1979.

-Conseil de l'Europe/Comité des Ministres : « L'harmonisation des législations des Etats-membres relatives aux prélèvements, greffes et transplantations de substances d'origine humaine », *Résolution n° (78)29*, Strasbourg, 11 mai 1978.

(chose de la communauté). Il y est également question de la constatation de la mort clinique, de la gratuité des organes et des tissus, et de leur transport à travers l'Europe. La Résolution n°(79)24 du Parlement Européen organise les banques d'organes, et les banques de données qui y sont attachées. Quant à la Convention sur la Bioéthique du Conseil de l'Europe, elle réaffirme l'interdiction de commercialiser les parties du corps humain⁵³.

5. Les avis du CCNE sur la transplantation d'organes

Les premières greffes sur l'être humain se sont déroulées une vingtaine d'années avant la mise en place du Comité Consultatif National d'Ethique en France (CCNE), et la pratique a donc largement précédé la théorie en ce qui concerne les notions, les recommandations et les écrits. C'est sans-doute à la lumière de la pratique que l'on a jugé nécessaire de transcrire l'acte sur papier, et d'y mentionner tous les questionnements éthiques s'y rapportant. Le premier avis du CCNE, daté du 22 mai 1984, est d'ailleurs relatif non à la greffe en tant que telle, mais à l'acte de « prélèvement de tissus sur les embryons et fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques », ce qui est une problématique voisine. Ce rapport a donc été rédigé cinq ans avant la première greffe pulmonaire dans le cadre de la mucoviscidose, mais son contenu n'a pu servir à la moindre application dans le champ de notre étude. S'en sont suivis huit autres rapports, publiés entre 1989 et 2011, ayant pour thème la greffe ou la transplantation et leurs corollaires. L'amendement Touraine-Delaunay s'inscrit dans la continuité de l'avis n°115 rendu par le CCNE le 7 avril 2011⁵⁴.

S'y ajoutent trois avis généraux préparant le réexamen des lois de bioéthique (1988, 2000, 2008), dans lesquels on remarque quelques paragraphes consacrés à la greffe et à ses principes. Enfin, on peut mentionner, en ce qui concerne la pathologie étudiée dans ce travail, l'avis n° 83 du 18 décembre 2003, consacré à la mucoviscidose et à son dépistage prénatal généralisé.

⁵³ Conseil de l'Europe/Comité des Ministres, *Convention des Droits de l'Homme et de la Biomédecine*, Strasbourg, 19 novembre 1996.

⁵⁴ CCNE, « Questions d'éthique relatives au prélèvement et au don d'organes à des fins de transplantation », Paris, 7 avril 2011.

6. Les implications légales de la problématique posée par la transplantation pulmonaire en France

Comme toute activité médicochirurgicale, la transplantation pulmonaire s'inscrit dans un cadre législatif contraignant, destiné à faciliter l'accès à cette intervention délicate, et aussi à éviter les dérives toujours possibles. Il est bon de se souvenir que ce cadre s'inscrit dans une histoire de la médecine qui avance au gré des découvertes techniques et des réflexions éthiques et juridiques⁵⁵. Ainsi, un ensemble de dispositions est prévu pour permettre l'insertion de la greffe pulmonaire dans l'organisation de l'hôpital public, qu'il s'agisse de la carte sanitaire des activités de transplantation ou de la reconnaissance effective des centres qui s'y consacrent.

6.1 Le bilan de la carte sanitaire des activités de transplantation

Dans ce contexte, on peut être étonné de l'absence de mention de la greffe pulmonaire dans l'arrêté du 3 juin 2002 relatif au bilan de la carte sanitaire des activités de transplantations d'organes ; seules les transplantations rénales, cardiaques et hépatiques, ainsi que les allogreffes de moelle osseuse sont mentionnées, en citant les besoins reconnus et le nombre d'unités autorisées (entre 26 et 40) pour lesdites greffes⁵⁶. Déjà en juin 2000, la Ministre de la Santé et de la Solidarité insistait sur l'idée que l'on est aussi bien soigné dans tel ou tel hôpital de notre pays, et que la qualité est globalement comparable partout sur le territoire national. Il n'y a donc pas lieu de choisir un centre de greffe plutôt d'un autre, au détriment de files actives qui ne cessent de s'allonger et de perturber l'organisation de la carte sanitaire. D'où l'idée d'adapter les règles de répartition, et de mieux identifier les flux de malades entre régions, afin d'éviter la répartition inégale des charges.

On peut remarquer l'apparition d'un nouvel acteur dans cette organisation, par la voie d'une ordonnance transférant la compétence ministérielle d'autorisation de l'activité de

⁵⁵ Voir en troisième partie, le paragraphe 2 : « Quelques notions juridiques à propos des premières transplantations ».

⁵⁶ Bulletin Officiel n° 2002-23, Arrêté du 3 juin 2002 relatif au bilan de la carte sanitaire des activités de transplantations d'organes et greffes de moelle osseuse, 3 juin 2002.

greffes d'organes⁵⁷ : ce sont les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH)⁵⁸. Différents niveaux territoriaux seront ultérieurement définis, par l'arrêté du 24 janvier 2006 fixant le découpage inter-régional⁵⁹, et par la circulaire du 6 mars 2006 instituant la méthodologie et les grands principes d'élaboration de ces schémas⁶⁰. Ceux-ci doivent s'inspirer des orientations de la circulaire de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins du 5 mars 2004⁶¹, relative à l'élaboration des SROS⁶² de troisième génération. Surtout, ils doivent favoriser l'augmentation de l'activité, à hauteur de 20% du nombre de patients greffés à échéance du schéma : il convenait d'améliorer l'accès des 12 000 patients ayant eu besoin d'un greffon en 2006 (dont 75% de greffons rénaux). Etaient également visés le suivi au long cours des patients greffés et l'offre d'organes destinés aux enfants. Enfin, il est rappelé que les ARH doivent recueillir en amont les avis de l'Agence de la Biomédecine, en application de l'art. L.1234-3-1.⁶³

La nouvelle circulaire de la DHOS en 2007 indique qu' « il convient désormais de prendre en compte notamment les organes suivants : rein, foie, cœur, poumons, cœur-poumon, pancréas, rein-pancréas⁶⁴. » De fait, seules les trois premières indications étaient jusqu'alors mentionnées. De plus, des schémas d'organisation sont adaptés pour la greffe

⁵⁷ Ordonnance n° 2003-850 du 4 septembre 2003, portant simplification de l'organisation et du fonctionnement du système de soins, ainsi que du transfert de compétence ministérielle d'autorisation de l'activité de greffes d'organes aux ARH.

⁵⁸ Les ARH ont été mises en place lors de la réforme dite « Juppé », par l'ordonnance du 24 avril 1996, et sont devenues opérationnelles dans le premier trimestre 1997. Elles ont laissé la place le 1^{er} avril 2010 aux ARS (Agences Régionales de Santé).

⁵⁹ Arrêté du 24 janvier 2006 fixant les groupes de régions prévus à l'article L-6121.4 du Code de la Santé Publique (JORF n° 22 du 26 janvier 2006 page 1316 – texte n° 37).

⁶⁰ Circulaire n° 04/DHOS/2006 du 6 mars 2006, relative aux schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (n° 2006/97).

⁶¹ Circulaire DHOS/O/2004 n° 101 du 5 mars 2004, relative à l'élaboration des SROS de troisième génération.

⁶² SROS : Schéma Régional de l'Organisation des Soins, défini par la Direction Générale de la Santé (DGS).

⁶³ Article L-1234-3-1 du Code de la Santé Publique, relatif au schéma interrégional de santé dans les cas d'activités de greffes d'organes (1^{ère} partie, livre II, titre III, chapitre IV), modifié par l'ordonnance n° 2018-21 du 17 janvier 2018 – art. 1.

⁶⁴ Circulaire DHOS/O/O4/n° 2007-68 du 14 février 2007 relative aux activités de greffes d'organes.

d'intestin (qui reste rare) et pour les greffes pédiatriques. Enfin, des essais cliniques sont autorisés par l'AFSSAPS pour les greffes de tissus vascularisés (mains, face...)

6.2 La reconnaissance effective des centres de transplantation

En France, la création de centre de transplantation a été tributaire de la distinction entre les soins de proximité et les missions d'expertise et de recours⁶⁵, qui semblaient davantage développés dans les pays étrangers. Cette moindre spécialisation des CHU français sur des tâches spécifiques en matière de soins (comme la transplantation) se traduit par des relations moins intenses avec les autres établissements de soins et une coordination insuffisante. Ce qui a fait écrire à la Cour des comptes que les CHU n'ont pas de compétence en matière d'organisation territoriale des soins⁶⁶ ! Dans ce rapport, il est noté que, généralement, l'activité d'offre de soins ne permet pas de caractériser les CHU, et qu'elle se structure de manière très différente selon les centres en question (activité très concentrée sur quelques grands CHU, parts de marché plus fortes quand il s'agit de chefs-lieux de région...) L'activité de proximité des CHU, particulièrement développée en France, se révèle finalement peu spécifique et soumise à la concurrence des cliniques privées.

La réorganisation en réseaux des CHU et leur repositionnement sur les activités de recours semblent être nécessaires pour mieux répondre aux besoins de la population. Le rapport de la Cour des Comptes⁶⁷ souligne à ce titre que ces activités sont pourtant très largement exercées dans les CHU. Là où le bât blesse, c'est que les activités d'expertise, comme la transplantation, ne le sont pas autant. Entre autres raisons, la situation budgétaire

⁶⁵ Les typologies habituellement utilisées pour caractériser l'offre de soins des établissements de santé distinguent trois niveaux: les «activités de proximité», qui correspondent aux soins les plus courants et peuvent être pratiquées dans la plus grande partie des établissements; les «activités d'expertise», qui portent sur les soins les plus complexes; enfin, les «activités de recours», qui sont réservées à certains établissements de pointe en raison de leur complexité, des équipements qu'elles requièrent ou des autorisations auxquelles elles sont soumises.

⁶⁶ S. Benhamou, « CHU, des établissements de proximité ? », *FHP Médecine Chirurgie Obstétrique*, [en ligne] <<http://www.fhpmco.fr/2018/12/18/chu-des-etablissements-de-proximite>>, (consulté le 29 juillet 2020).

des CHU, tributaires d'un déséquilibre financier installé et d'une fragilité croissante, avec des marges de manœuvre de plus en plus limitées (ressources financières en partie inadaptées aux missions des CHU, régularisation insuffisante des charges, capacité d'autofinancement en voie d'érosion, volumes d'investissement en diminution...)

La transplantation d'organes, activité de recours par excellence, s'exerce quasi-exclusivement en CHU (96,2% des séjours en 2016). Au plan national, cette activité ne représente qu'une faible partie de l'activité de recours (5635 séjours en 2016 soit 2,5% du total). Cette activité a pour particularité de ne pas être soumise à des seuils minimaux d'activité par site géographique, à la différence des autres activités chirurgicales à risque (neurochirurgie, chirurgie cardiaque, chirurgie carcinologique)⁶⁸. Une inquiétude est pointée dans le rapport de la Cour des Comptes : « Le maintien de centres de transplantation d'organes à faible activité conduit à s'interroger. Cette situation n'apparaît pas compatible avec la recherche de la meilleure qualité et sécurité des soins, pour une activité présentant des risques importants. En effet, en chirurgie, la relation positive entre répétition du geste et sécurité des soins est bien démontrée, comme la Cour a déjà eu l'occasion de l'observer⁶⁹ ».

Quant à la pertinence de notion de seuil en matière de greffes d'organes, une étude épidémiologique menée par l'Agence de la biomédecine en 2015 démontre que les résultats en matière de greffes d'organes sont en partie corrélés au volume d'activité des centres. Concernant l'activité de greffe pulmonaire, une étude descriptive et une étude de survie du greffon à 1 an ont été réalisées. Au vu de la littérature⁷⁰ et de la répartition de l'activité, il en ressort un lien statistiquement significatif entre un risque de survenue d'un échec de la

⁶⁷ Cour des Comptes, *Le rôle des CHU dans l'offre de soins – Exercices 2011 à 2017*, Communication à la commission des affaires sociales du Sénat, novembre 2018, 97 pages.

⁶⁸ Cour des comptes, *Les activités chirurgicales: restructurer l'offre de soins pour mieux assurer la qualité de la prise en charge*, La Documentation française, 2017, p. 257.

⁶⁹ Cour des comptes, *Sécurité sociale 2017*, (chapitre VI: les activités chirurgicales: restructurer l'offre de soins pour mieux assurer la qualité de la prise en charge), La Documentation française, 2017.

⁷⁰ A. Kilic, « Factors associated with 5-year survival in older heart transplant recipients », *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 143, n° 2, février 2012, p. 468-474.

transplantation dans la première année suivant l'intervention et un seuil d'activité inférieur ou égal à 30 greffes, confortant ainsi les publications internationales. En 2016, l'application d'un tel seuil aurait entraîné le retrait d'une autorisation à 5 CHU sur 8 autorisés.

Les premiers centres de transplantation pulmonaire français ont été créés, depuis 1988 jusque vers 1995, en fonction de la bonne volonté des centres hospitaliers hébergeurs et des facteurs favorables à cette activité (dont la présence et le nombre de personnel compétent...). Chacun des centres avançait comme il pouvait, et leur reconnaissance respective a suivi celle qui a présidé à la trajectoire de France-Transplant, pour devenir l'Agence de la Biomédecine : on est passé d'un registre associatif et de volontariat, à une organisation officielle et accréditée, souhaitée par les différentes parties afin de légitimer les actions entreprises en faveur de la transplantation. Assez rapidement, un certain nombre de centres de transplantation se sont mis en place, soit 16 comptabilisés en 2001. Il a aussi fallu que les différents acteurs puissent se rencontrer afin d'échanger sur leurs expériences, leurs projets, leurs appréhensions aussi, et c'est VLM qui a eu l'idée de proposer dans les années 2000 des espaces de communication trimestriels pour favoriser ces initiatives jusque-là manquantes. Parallèlement à cette initiative associative, un groupe officiel de travail, de recommandations et d'évaluation s'est mis en place à l'Etablissement Français des Greffes afin de favoriser les échanges entre les CRCM, d'accréditer les propositions relatives à l'activité de transplantation, et de donner davantage de visibilité au contraste réel entre le nombre de poumons prélevables/prélevés disponibles et celui de ceux effectivement transplantés. Des groupes de réflexion au sein des ARS se sont eux aussi impliqués pour acter les agréments nécessaires à cette reconnaissance.

Il convenait également de comprendre la disproportion entre le nombre de patients inscrits sur liste (finalement assez important), et celui des poumons proposés à la transplantation (fort peu élevé au départ) ; cette situation risquait de discréditer la reconnaissance effective de ces centres de greffe. C'est l'année 2003 qui est aujourd'hui considérée comme la charnière indispensable pour cette reconnaissance⁷¹, devenue un objectif important dans la mesure où elle pouvait aboutir à une professionnalisation des

⁷¹ Voir en cinquième partie, le paragraphe 2.1.4.

métiers de la transplantation. Il convenait également de développer une démarche d'accréditation des centres de transplantation qui soit effective et régulière. Celle-ci a bénéficié de la reconnaissance financière de la greffe dans le cadre de la nouvelle tarification à l'activité (T2A) et à l'inscription au budget des sommes nécessaires. Cette T2A a rendu possible la mise à niveau des effectifs en personnel, en particulier par la mise en place successivement en 2004 et en 2005 des forfaits nationaux de prestations dédiés aux centres de prélèvement d'organes (CPO) et à la greffe, incluant le suivi des greffés (FAG, ou forfait annuel greffe).

6.3 La réorganisation de l'activité de transplantation pulmonaire

La question du don d'organes soucie les décideurs politiques, qui dédient plusieurs de leurs séances parlementaires à cette question. Dans la discussion du projet de loi relatif à la bioéthique, présidée par Christine Lazergues, la deuxième séance du 16 janvier 2002 à l'Assemblée Nationale débute par une courte introduction du député alsacien Yves BUR : « Il est de plus en plus difficile en France de satisfaire les besoins en matière de dons d'organes. Sans doute n'avons-nous pas su développer une véritable culture de ce don, et divers scandales ont pu aggraver la situation. » Ce manque est confirmée par sa collègue au Parlement, Marie-Thérèse Boisseau : « Le don d'organes pose en France un réel problème. Il a diminué de 30% depuis dix ans. » Presque quinze ans plus tard, ce constat et ce manque restent identiques, aux dires de l'association « Vaincre la Mucoviscidose » :

... le nombre de personnes malades en attente de greffe ne cesse de progresser et approche début 2015 le nombre de 20 000 ; des patients décèdent faute d'avoir pu recevoir un organe à temps. Constat dans le contexte actuel : le taux d'opposition, pour les sujets en état de mort encéphalique prélevable, avoisine 40% ! Un pourcentage qui dépasse, après consultation des proches, de 20 à 25% le taux de personnes opposées au don de leurs organes mesuré par différentes enquêtes ! ET 10% de taux de refus en moins, ce serait plus de 1 000 greffes en plus !⁷²

⁷² VLM, site web, *Greffe et don d'organes*, [en ligne] <<https://www.vaincrelamuco.org/decouvrir-lassociation/nos-positions/greffes-et-don-dorganes>>, (consulté le 26 janvier 2018).

S'ensuit à l'Assemblée Nationale une série de propositions et de discussions visant à favoriser la pratique du don d'organes, comme l'information dans les établissements scolaires, celle des jeunes par leur médecin traitant, les campagnes de promotion destinées à un large public, les débats citoyens animés par les députés dans leur circonscription, l'inscription de l'accord de l'intéressé sur la carte Sésame-Vitale de l'époque, l'affirmation renouvelée du consentement présumé (prévu dans la loi en 1976, et confirmé en 1994) en vue d'un don affecté à une fin précise⁷³, le recours aux donneurs vivants⁷⁴, et la reconnaissance de la nation aux donneurs. Les associations de patients, et celles de donneurs, étaient très sensibles à la question de la promotion du don à inscrire dans la loi ; de fait, celle-ci a longtemps été silencieuse à propos de la reconnaissance du don. Soutenues par les propos de Martine Aubry⁷⁵, elles ont proposé une mention de la reconnaissance de la nation dans la loi de bioéthique.

Chez VLM, on milite aussi pour les campagnes de communication en faveur de la promotion du don d'organes⁷⁶, et pour une évolution de la législation à ce sujet, faisant appel à la « présomption de générosité »⁷⁷.

Sur la question des donneurs vivants, le rapporteur de la séance rappelle que « les professionnels de la transplantation ont indiqué devant la commission que le dispositif de prélèvement sur personnes décédées a atteint ses limites. » On ne peut guère espérer voir se développer le don d'organes si, pour tout un chacun, un certain nombre de questions n'est pas clarifié : nos concitoyens sont invités à percevoir le don d'organes comme une pratique difficile à accepter certes, lorsqu'il s'agit d'un proche, mais néanmoins nécessaire dans un

⁷³ Une distinction sémantique a de fait été discutée quant à l'emploi des termes « médical » et « thérapeutique » pour le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain, afin d'éviter de possibles dérives.

⁷⁴ Selon le Ministre délégué lors de la séance du 16 janvier 2002, les organes prélevés sur donneurs vivants représentent 4,4% des greffes de rein, 6,5% des greffes de foie et 1,4% des greffes de poumon.

⁷⁵ M. Aubry, *Conférence de Presse à l'Etablissement Français des Greffes*, Paris, 22 juin 2000.

⁷⁶ Voir dans cette sixième partie, le paragraphe 1.2.5.

⁷⁷ D. Maroudy « La décision en matière de don d'organe », *Revue Soins*, vol. 64, n° 833, mars 2019, p. 55-59.

esprit de solidarité collective ; or une telle perspective ne peut s'envisager que dans le cadre d'un contexte éthique indiscutable⁷⁸, ce qui n'est pas acquis systématiquement.

Un parallèle entre l'autopsie et la greffe a même été risqué dans une discussion opposant Jean-François Mattei et Christine Boutin ; il s'agissait d'évoquer les différentes attitudes à adopter quant à l'utilisation des corps, et ici les corps morts (respect de l'intégrité corporelle vs l'autopsie pour protéger les vivants, et la personne considérée comme un simple réservoir d'organes).

6.3.1 L'élargissement du pool de donneurs potentiels : les donneurs vivants

La séance se poursuit avec les argumentaires des députés Yves Bur, Françoise de Panafieu, Marie-Thérèse Boisseau et Christine Boutin. Ils concernent « l'élargissement du cercle des donneurs potentiels, dans le cadre du prélèvement d'organes sur donneurs vivants, au-delà de la famille biologique ». Deux principaux aspects positifs sont évoqués : la facilité de la logistique (intervention programmée, intervalle court entre le prélèvement et la revascularisation du greffon, progrès dans le domaine de l'immunosuppression...) et les meilleurs résultats que sur cadavre (surtout dans le cas du rein : 17 ans de survie pour un organe prélevé sur un vivant, contre 10 ans *post-mortem*) ; deux autres éléments favorables sont la préparation du terrain immunologique et la réservation des organes cadavériques aux personnes sans famille, ou issues de familles présentant des anomalies génétiques.

En France, ce type d'intervention [à partir de donneurs vivants] reste exceptionnel car la loi de bioéthique limite le recours à la famille très proche. Aux Etats-Unis, on peut prélever sur un cercle plus large, même les voisins. Quels sont les risques pour les donneurs ? D'une part, ils ne donnent pas l'intégralité de leurs poumons. Nous allons prélever sur un donneur le lobe inférieur gauche et, sur l'autre, le lobe inférieur droit. Ces deux lobes vont former l'équivalent du poumon d'une enfant de 14 ans. Pour les donneurs, il n'y a pas de conséquences sur la vie quotidienne. Ils perdent seulement 18 à 20 % de leur capacité pulmonaire, mais peuvent vivre comme avant. Pour le patient receveur, quels sont les risques et les espoirs permis ? Nous maîtrisons bien la technique de la transplantation

⁷⁸ F. Beaufile « Don d'organes et principe de solidarité », *Revue Laennec*, n° 4, 2010.

pulmonaire, que nous pratiquons depuis quinze ans à partir de donneurs décédés. En ce qui concerne les donneurs vivants, ce sera ma quatrième tentative, et c'est la troisième en France⁷⁹.

L'équipe du Pr. Carpentier à l'hôpital Broussais de Paris a estimé les avantages de la séparation d'un poumon en deux parties en vue des greffes pédiatriques. La méthode de la partition bi-pulmonaire, constituant en fin de compte deux nouveaux organes, a été étendue à une patiente de 40 ans en octobre 2010, grâce à l'intervention du Pr. Jean-Paul Couëtil.

Deux aspects négatifs contrebalancent cette opinion : les risques pour le donneur (complications postopératoires, geste contre nature qui consiste à enlever un organe sain chez un sujet sain), et une dérive possible vers la commercialisation. L'extension de la famille biologique autoriserait à supprimer la condition d'urgence pour les conjoints, et à inclure les concubins ; le seul fondement du lien affectif pose des problèmes juridiques, tel que l'investigation des pouvoirs publics dans la vie privée⁸⁰. Du côté des malades, l'élargissement proposé fait donc sens, cependant il peut poser des problèmes aux familles ou à la société : intervention risquée, complications psychologiques, pressions au sein de la famille du receveur.

En 2003, Marc Stern déclarait qu'il serait nettement plus urgent de prélever davantage les donneurs potentiels actuels, et tout d'abord les personnes en état de mort encéphalique, avant d'imaginer et élaborer de nouvelles solutions technico-chirurgicales. Un avis identique était d'ailleurs fourni par le Docteur Richard Dorent :

⁷⁹ J.-P. Couëtil « Une intervention encore exceptionnelle en France », *Le Parisien* », 16 mars 2001.

⁸⁰ Voir l'avis du député Jean-Marie Le Guen, lors de cette séance parlementaire du 16 janvier 2002 : « On ne peut plus considérer que la famille soit le seul creuset de relations affectives assez stables et fortes pour fonder un tel don... Cela répond à l'évolution des mœurs... » Jean-François Mattei a rétorqué : « Je ne conteste pas que la société évolue, mais le risque de pression financière et morale est d'autant plus grand que les limites sont floues... Comme Monsieur Dubernard, je considère déraisonnable d'aller au-delà d'un lien de parenté. » D'où la riposte d'Yvette Roudy : « On travaille sur du vivant. En écrivant 'affectif', on mettrait un peu d'humanité dans un texte qui concerne d'ailleurs le don, au sens le plus noble du terme... Je ne comprends donc pas qu'on refuse d'introduire dans une loi tous les termes du domaine du sentiment. »

L'accès à la greffe peut être amélioré par l'augmentation du nombre de propositions de greffons aux équipes [de transplantation], et par l'augmentation des prélèvements pulmonaires. [...] Les transplantateurs travaillent au sein de l'Agence de la Biomédecine sur les critères de qualité des greffons, et l'Agence de la Biomédecine veille à sensibiliser les équipes de réanimation, en charge des sujets en mort encéphalique, à l'importance de la greffe pulmonaire.⁸¹

D'où l'intérêt de créer un registre des donneurs vivants selon la proposition du Professeur Jean-Michel Dubernard, registre tenu par l'EFG et recueillant des informations médicales régulières sur les donneurs. On pourrait objecter à ce sujet le risque réel d'oppositions diverses au sein des familles et des proches du donneur. Hormis le cas particulier des parents pour leur enfant, le risque de pression n'est pas négligeable non plus...

D'où également l'importance d'un encadrement strict, dont le consentement libre et éclairé exprimé devant le président d'un TGI, l'avis d'un comité d'experts, la révocabilité du consentement. On peut néanmoins s'interroger sur une telle option du prélèvement sur donneurs vivants quand on sait qu'en Espagne, pays pionnier dans le domaine, 99% des prélèvements se font *post-mortem* ; en 2002, ce pays battait le record des greffes d'organes prélevés avec 48,4 par million d'habitants (contre 1,4 pour la France) !

On peut aussi ajouter l'évolution de la situation de façon transparente, en étudiant le devenir des greffons refusés (rôle de l'EFG), et en évaluant les besoins pour les patients atteints de mucoviscidose dans les 5 à 10 ans à venir (ce qui est actuellement en cours avec l'INED et l'ONM).

⁸¹ S. Duméry « Entretien : les améliorations possibles selon le Docteur Richard Dorent », *Vaincre*, n° 126, août 2010, p. 16.

6.3.2 L'élargissement des critères de sélection des greffons

La commission parlementaire s'est donc appuyée sur les grands débats relatifs aux dons d'organes⁸². Il devenait indispensable d'élargir la réserve de donneurs d'organes, sachant que l'évaluation de ceux-ci est particulièrement difficile en transplantation pulmonaire : de fait, contrairement à d'autres transplantations d'organes, comme le rein, il n'existait pas de moyen simple d'évaluer la fonction pulmonaire chez un patient en état de mort encéphalique. Des hésitations portaient sur les éléments dont dispose le chirurgien transplantateur au moment de l'acceptation du donneur ; souvent mal renseignés (cas de l'intoxication tabagique), mesurés dans des conditions mal standardisées (pour les échanges gazeux par exemple), et peu informatifs, ces paramètres impactaient la fonction du greffon et la survie du receveur de façon assez imprévisible.

Des critères de sélection avaient été définis de manière parfaitement empirique dès le début de l'activité de transplantation cœur-poumons en 1981.⁸³ Il a donc fallu qu'une distinction entre donneur « idéal » et donneur « marginal » soit instituée à partir de 2002⁸⁴. Le donneur dit « idéal » devait obéir aux critères suivants :

- Agé de moins de 55 ans ;
- Moins de 20 paquets de cigarettes/an ;
- Absence de maladie respiratoire chronique ;
- Radiographie pulmonaire normale ;
- Absence de sécrétions purulentes et de notion d'inhalation dans les voies aériennes ;
- PaO₂ supérieure à 300 mmHg en FIO₂.

⁸² Assemblée Nationale, « Compte-rendu analytique de la 115^e session (2^e partie) relatif à la pénurie du don d'organes », *Archives de la XI^e législature*, articles 5 et 7, Paris, 16 janvier 2002.

⁸³ J.-B. Orens, A. Bohler, M. De Perrot, A.-R., Glanville et al. « A review of lung transplantation donor acceptability criteria », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 22, n° 11, 2003, p. 1183-1200.

⁸⁴ D. Weill « Donor criteria in lung transplant: an issue revisited », *Chest*, vol. 121, n° 6, 2002, p. 2029-2031.

La distinction opérée avec les greffons ne remplissant pas toutes les conditions énoncées ci-dessus ne s'est pas révélée forcément pertinente. D'ailleurs, aucun de ces critères ne constitue désormais une contre-indication absolue au prélèvement. Ce qui a permis d'envisager un élargissement de ces critères de sélection en 2003, et a, par voie de conséquence, permis d'augmenter sensiblement le nombre de patients prélevés d'un greffon pulmonaire ou cardiopulmonaire parmi les donneurs prélevés d'au moins un greffon : on est passé de 9,8% en 2000 à 15,8 en 2006⁸⁵. Cette proportion reste néanmoins nettement inférieure à celle enregistrée dans d'autres pays.

Entre 2003 et 2013, s'est mis en place un abaissement des critères minimum exigibles pour que l'Agence de la Biomédecine propose des greffons pulmonaires, laissant le soin aux équipes de greffe elles-mêmes de juger de leur acceptabilité. A cet effet, le groupe de travail « Thorax » de l'EFG avait été mis sur pied, et cet abaissement des critères, décidé en 2004, a permis de tripler l'activité en France (sans pour autant aggraver les résultats), et de rejoindre le niveau d'activité de transplantation des autres pays développés. La transplantation pulmonaire sort donc de l'ornière avec 76 greffes en 2003, 184 en 2005, 312 en 2011, 345 en 2015 et 371 en 2016⁸⁶. La qualité des interventions s'améliore aussi, ce qui a pour effet de grossir le nombre des patients suivis dans les CRCM et dans les centres de greffe.

6.3.3 Les prélèvements de donneurs à cœur arrêté (Maastricht III)

L'organisation des prélèvements d'organes en général nécessitait une refonte générale, ce qui a pu se réaliser grâce à différentes mesures, dont la structuration et la formalisation de ces réseaux de prélèvements par convention, conformément aux articles L1233-1 à 4 du Code de la Santé Publique⁸⁷. Ainsi, cette organisation est-elle dépendante

⁸⁵ M. Bernard et al. « Caractéristiques du donneur conditionnant la greffe, tableau n° 14 : élargissement du pool de donneurs », rapport de recherche INSERM, 2009, 93 pages.

⁸⁶ Agence de la Biomédecine, « Evolution de l'activité de greffe pulmonaire, tableau PCP18 », *Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France*, 2016, p. 29-30.

⁸⁷ Code de la Santé Publique, 1^{ère} partie : protection générale de la santé – Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain – Titre III : Organes – Chapitre III : Etablissements autorisés à prélever les organes, articles L1233-1 à L1233-4 ; et JORF du 7 août 2004 relatif à la loi n°2004-800 du 6 août 2004.

des activités de recensement des donneurs cadavériques et de prélèvement d'organes réalisées dans chaque inter-région sous l'égide de l'Agence de la Biomédecine.

La loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique⁸⁸ a érigé le prélèvement et la greffe d'organes comme priorité nationale par l'obligation pour tous les établissements de santé de participer à l'activité de prélèvement, directement ou par l'intermédiaire d'un réseau, et la reconnaissance du prélèvement comme une activité de soin. Le greffon prélevé devient un bien collectif qui est attribué par l'Agence de la Biomédecine selon les règles fixées par l'arrêté du 6 novembre 1996⁸⁹.

Il fut aussi considéré de bon aloi d'autoriser le prélèvement de donneurs à cœur arrêté, comme le pratiquaient déjà plusieurs autres pays européens, ainsi que le Japon. Il a fallu attendre le décret du 2 août 2005 pour que le prélèvement de certains organes (seulement le foie et le rein dans un premier temps) puisse être « pratiqué sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant ». En ce qui concerne les autres organes, dont les poumons, et la catégorie III du protocole de Maastricht (les patients « dans l'attente d'un arrêt cardiaque », donc en situation de limitation ou d'arrêt de traitement), il a fallu attendre l'année 2014, pour rendre possible cet élargissement du don d'organes tant attendu⁹⁰. D'un point de vue technique, la faisabilité a été démontrée depuis de nombreuses années sur différents modèles animaux⁹¹, puis transposée chez l'homme une dizaine d'années plus tard⁹². En Espagne, sur 17 patients greffés entre 2002 et 2007, la survie à 1 et 3 ans des transplantés à partir de donneurs à cœur arrêté ne différait pas

⁸⁸ Loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, et art. 1231-1A du Code de la Santé Publique.

⁸⁹ Arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes.

⁹⁰ Voir dans le deuxième chapitre, le paragraphe 5.2.5., qui aborde ce point avec davantage de détails.

⁹¹ T.-M. Egan, C.-J. Lambert Jr, R. Reddick, K.-S. Uligny, B.-A. Keagy, B.-R. Wilcox « A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation », *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 5, n° 52, 1991, pages 1113-1120.

⁹² S. Steen, T. Sjöberg, L. Pierre, Q. Liao, L. Eriksson, L. Algotsson « Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor », *Lancet*, n° 357, 2001, p. 825-829.

significativement de celle observée à partir des donneurs en état de mort encéphalique⁹³. L'incidence de bronchiolite observée était identique, et d'autres équipes dans le monde ont rapporté des résultats comparables.

6.3.4 Autres techniques étudiées pour augmenter le nombre de greffons disponibles

Le Plan Greffe 1 (de 2000 à 2003) a été instauré par l'Agence de la Biomédecine et comportait 25 mesures afin de parvenir à plusieurs objectifs :

- favoriser la mise en place et la formation des coordinations hospitalières de prélèvement et les valoriser;
- réduire les inégalités d'accès en révisant la carte sanitaire et en adaptant les règles de répartition;
- accompagner la recherche ;
- soutenir la générosité et la solidarité.

La dynamique impulsée par ce premier Plan Greffe a permis d'augmenter le nombre de prélèvements et de greffes. On observe sur la période 2000-2010 :

- une croissance de 51% du recensement de donneurs potentiels et de 45% du prélèvement d'organes;
- un taux de conversion d'un donneur potentiel en donneur prélevé d'au moins un organe de 49% ;
- une augmentation du nombre de greffes (rénales) à partir de donneur vivant de 84 en 2000 à 283 en 2010;
- une augmentation de 46,6% du nombre de greffes d'organes;
- une augmentation de 68% du nombre de patients restant inscrits sur la liste d'attente au 1^{er} janvier;
- un taux de refus au prélèvement en moyenne de 30%.

L'augmentation souhaitée du nombre de greffons disponibles est également due à la mise en place (depuis 2008 en France) des techniques de reconditionnement pulmonaire⁹⁴.

⁹³ D.-G. De Antonio, R. Marcos, R. Laporta, G. Mora, C. García-Gallo « Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors », *Journal of Heart Lung Transplantation*, n° 26, 2007, p. 529-534.

Celles-ci permettent d'améliorer les caractéristiques fonctionnelles de certains poumons considérés comme non-prélevables, et de les rendre aptes à la transplantation. D'autres approches visent aussi à réduire la pénurie de greffons, comme la pratique des greffes mono-pulmonaires et une sélection plus rigoureuse des patients les plus à même de tirer bénéfice de la transplantation en termes de survie. Si le bénéfice de la greffe est admis dans certaines pathologies, comme la fibrose pulmonaire, il est beaucoup plus discuté chez les patients atteints de BPCO ou de mucoviscidose⁹⁵. Une réflexion approfondie sur la sélection des patients les plus à même de tirer profit d'une greffe pulmonaire semble impérative, comme cela a déjà été fait aux Etats-Unis. Cette réflexion a débouché outre-Atlantique sur l'instauration du LAS⁹⁶, qui donne la priorité sur liste aux patients ayant le meilleur bénéfice escompté de la greffe en termes de survie⁹⁷. Le développement d'un tel outil en France permettrait sans doute de diminuer le déséquilibre entre l'offre et la demande de greffons, en évitant d'inscrire sur liste des patients qui n'ont pas de bénéfice à en attendre.

Quant au plan greffe 2 (2012-2016), il se déclinait en trois objectifs:

- Augmenter le nombre de greffes d'organes et de tissus réalisées à partir de donneurs décédés, dans le respect des normes de qualité et de sécurité qui encadrent les activités de prélèvement et de greffe.
- Favoriser le développement de la greffe de rein à partir de donneurs vivants, et veiller à l'encadrement éthique et médicotechnique de cette activité.
- Améliorer dans le long terme le suivi des patients greffés et des donneurs vivants prélevés.

⁹⁴ Voir dans le deuxième chapitre, le paragraphe 5.2.4.

⁹⁵ T.-G. Liou , F.-R., Adler, D. Huang « Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis », *American Journal of Respiratory Criteria Care Medicine*, n° 171, 2005, p. 1053-1059.

⁹⁶ LAS : Lung Allocation Score.

⁹⁷ T.-M. Egan, S. Murray, R.-T. Bustami, T.-H. Shearon, K.-P. Mccullough, « Development of the new lung allocation system in the United States », *American Journal of Transplantation*, n° 6, 2006, p. 1212-1227.

La mise en œuvre de ces axes stratégiques a été progressive au cours de ces dernières années. Les indicateurs de résultats, fixés par le plan, montrent que les objectifs ont été atteints dès la fin de l'année 2015.

Au cours de la période 2011-2015, on a observé :

- Une progression de 12,8% du recensement de donneurs décédés en état de mort encéphalique, due essentiellement à un meilleur recensement des donneurs potentiels ;
- Une progression de 12,5% du nombre de donneurs en état de mort encéphalique prélevés;
- Une augmentation de 16,2% du nombre de greffes d'organes (tous donneurs confondus).

Le Plan Greffe 3 (de 2017 à 2021) est un document de 72 pages qui reprend les orientations précédentes, en insistant entre autres sur la mise en place du dispositif de greffes exceptionnelles d'organes ou de greffes composites exceptionnelles de tissus vascularisés⁹⁸.

7. Prélèvement et transplantation à travers le monde

On peut remarquer que les différences géographiques d'usage de la greffe selon les pays, vont de l'audace chez les uns à la frilosité chez les autres. Ceci est très flagrant dans le cas de la première greffe mono-pulmonaire. La toute première greffe a été réalisée en juin 1963 aux Etats-Unis, et il a fallu attendre 17 ans (soit l'année 1980) pour que la France l'initie à son tour. On peut se demander d'ores et déjà pourquoi tant d'années séparent une pratique chirurgicale, si ce ne sont les importantes difficultés techniques. L'écart se réduit en ce qui concerne la greffe bi-pulmonaire, initiée au Canada en 1986, puis en France en 1987. Il en est de même pour la greffe cœur-poumon, pratiquée en 1981 aux Etats-Unis et l'année suivante en France (puis en 1984 dans le cas de mucoviscidose). Il convient d'étudier les inégalités de traitement de la greffe selon les pays, sans doute liées en partie

⁹⁸ Ministère chargé de la Santé, Plan 2017-2021 pour la greffe d'organes et de tissus, mai 2017.

aux variations d'équipement chirurgical et de préparation des personnels médicaux impliqués. Qu'il s'agisse de l'organisation des dons d'organes, des réseaux d'information quant à la disponibilité et à la répartition des greffons, de la prescription des traitements antirejet, des règles de consentement présumé, de l'application du principe de gratuité, de la greffe avec donneur vivant, et même des prélèvements « post-euthanasie », les variantes sont importantes en fonction des pays, en Europe comme dans le reste du monde.

L'organisation des dons d'organes en vue de greffes n'est pas davantage identique dans tous les pays européens ; ainsi, la fédération Euro-Transplant regroupe plusieurs pays européens : la Belgique, l'Allemagne, l'Autriche, les Pays-Bas, le Luxembourg, la Croatie et la Slovénie. Les différences semblent toucher surtout la prise en charge psychologique précoce et celle du traitement antirejet (fréquence des prises de médicaments, pendant ou hors des repas, date d'arrêt de la cortisone...), l'organisation du réentraînement à l'effort, et avant cela les prélèvements sur donneurs décédés après arrêt cardiaque... Mais surtout, les pays membres peuvent se partager les greffons entre eux, via un réseau et des règles communes. Un greffon trouve quasiment toujours un receveur, et en cas de Super Urgence, un greffon peut normalement être trouvé dans les 48 heures, selon le témoignage du Professeur Benoît Rondelet, directeur chirurgical des programmes de transplantation cardiaque et pulmonaire de l'hôpital Erasme en Belgique.⁹⁹

Certaines pratiques sont identiques à celles mises en œuvre en France, comme « le consentement présumé », qui précise que c'est l'avis du donneur qui importe, pas celui de sa famille qui peut être réticente... mais dans la pratique, on demande quand même l'avis de cette dernière, et on ne prélève pas les organes si elle refuse...

Par contre, si on considère la législation belge, on se rend compte que les dispositions légales et les pratiques sont différentes de celles de la France : en Belgique, l'euthanasie est légale, et si la personne est d'accord, on peut l'effectuer directement en salle d'opération et prélever les organes. Le questionnement éthique est donc posé complètement différemment. Il semble en être de même quant au principe de gratuité, impératif en France : selon le

⁹⁹ S. Simal « Atelier Greffe : témoignage du Pr. Benoît Rondelet », (rapporté par Stéphane SIMAL), *La Lettre aux Adultes*, n° 64, été 2012, p. 11.

Professeur Rondelet, l'hôpital Erasme, qui est aussi un centre dédié à la mucoviscidose, paie certains autres hôpitaux à proximité pour qu'ils gardent aux soins intensifs (qui coûtent cher) les patients susceptibles d'être des donneurs d'organes !¹⁰⁰ D'autre part, toujours en Belgique, les prélèvements sur donneurs vivants, après un moratoire dû à un décès de l'un des donneurs, sont à nouveau autorisés depuis 2012 ; après une analyse des statistiques, la perte d'un donneur sur une centaine de prélèvements est jugée acceptable.

Ceci dit, même en France, le principe de gratuité pourrait être battu en brèche, après l'affirmation d'un pneumologue français lors d'une Rencontre Annuelle de patients adultes (antérieure à 2012), qui précisait aux participants que les greffes pulmonaires avaient augmenté considérablement en France à partir du moment où certains actes de prélèvements avaient été rémunérés !¹⁰¹

Une directive a été adoptée le 19 mai 2010 par le Parlement Européen, visant une meilleure répartition des organes au niveau de toute l'Europe, afin d'éviter que des tissus et organes disponibles dans un pays et nécessaires dans un autre ne soient inutilement détruits, faute d'information et de coordination. Cette même directive réglemente aussi les dons d'organes de personnes vivantes, tout en inscrivant le principe du don volontaire et non rémunéré. Elle propose enfin de mettre en place dans tous les grands hôpitaux des « coordinateurs de prélèvements », chargés de recenser les donneurs potentiels dans les services de soins, d'entrer en contact avec les familles, et de préparer l'ensemble des opérations de prélèvement¹⁰². L'enjeu est donc de créer un réseau européen des donneurs d'organes, qui permettrait de mieux répondre aux besoins des citoyens européens. Ce genre d'organisation ne fonctionne qu'avec un nombre réduit d'Etats européens¹⁰³. *Eurotransplant* (Autriche, Benelux, Croatie, Allemagne, Pays-Bas et Slovénie) et *Scandiatransplant*

¹⁰⁰ *Ibidem*.

¹⁰¹ Trannois N. « Atelier Greffe », *La Lettre aux Adultes*, n° 64, été 2012, p. 12.

¹⁰² D. Durand de Bousingen, « Transplantations d'organes en Europe : un plan pour plus de dons », *Le Quotidien du Médecin*, n° 8774, 20 mai 2010.

¹⁰³ La France n'adhère pas à la fédération *Eurotransplant*, et prend en charge elle-même l'organisation des dons d'organes via l'Agence de la Biomédecine (ABM).

(Suède, Danemark, Finlande, Norvège et Islande) permettent une « *bonne qualité et une bonne traçabilité* » des organes, précise le député slovaque Miroslav Mikolášik, rapporteur sur le sujet au Parlement européen. Un cinquième des organes transplantés chaque année le sont dans les pays du réseau *Eurotransplant*, soit 3 300 greffes. En revanche, seuls 2 % des organes entrent ou sortent de ce réseau. D'où des inégalités entre états membres dans toute l'Europe. Une proposition de directive européenne, soutenue par le Parlement européen, devrait améliorer la coopération entre l'ensemble des Etats membres. Elle prône la mise en place d'autorités nationales en charge du contrôle de la qualité et de la sécurité des organes, du prélèvement sur le donneur à la greffe.

Aux Etats-Unis, la proposition des greffons dans les années 1990 se faisait en fonction de la date d'inscription sur liste d'attente. Cette procédure n'était pas toujours satisfaisante, car elle pouvait donner à penser qu'on ne disposerait pas assez de temps pour trouver un greffon provenant d'un donneur en état de mort encéphalique. Et c'est pourquoi des adultes ont proposé leurs lobes pulmonaires pour sauver la vie de l'un de leurs proches. Ce fut le cas de transplantations réalisées sur des enfants, à partir de lobes pulmonaires de leurs parents. A partir de l'institution du LAS¹⁰⁴ en 2005, permettant de proposer prioritairement les greffons aux patients les plus atteints, cette activité de greffe lobaire à partir de donneur vivant a quasiment disparu.

Néanmoins, la greffe avec donneur vivant ne persiste actuellement que dans les pays où l'accès aux greffons à partir de donneurs en état de mort encéphalique est très faible. On peut signaler le cas du Japon où les résultats de greffe lobaire se révèlent assez remarquables. En France, en suivant ce constat, on se pose de nouveau la question de l'optimisation des greffons disponibles ; c'est pourquoi la transplantation de lobes pulmonaires a augmenté de 10% entre 1988 et 2012.¹⁰⁵

¹⁰⁴ LAS : Lung Allocation Score.

¹⁰⁵ Données fournies par le Dr. Edouard Sage aux Entretiens de la Mucoviscidose à Nantes en 2017.

8. La prise en charge paramédicale et pluridisciplinaire

8.1 Le/la kinésithérapeute

Son rôle est essentiel pendant la période pré-greffe ; les objectifs sont l'intensification du drainage bronchique, la rééducation du diaphragme et le maintien de la meilleure trophicité musculaire possible. Le kinésithérapeute est également impliqué dans la réalisation d'un programme de réhabilitation à l'effort, que ce soit avant ou après l'intervention. L'objectif est de lutter contre la fonte des muscles des membres inférieurs et supérieurs, et celle des muscles thoraciques, abdominaux et respiratoires. En post-greffe, l'activité physique est bénéfique pour les patients à plus d'un titre : renforcement des masses musculaires et des os, diminution du risque de diabète ou d'hypertension artérielle, réduction du stress et de l'anxiété.

Les kinésithérapeutes concernés par la mucoviscidose sont invités par l'association à se retrouver annuellement en automne pour une journée d'information et d'échanges, et, entre autres points abordés, il y a la réhabilitation respiratoire avant et après la greffe. Les associations « Vaincre la Mucoviscidose » et AMK (Association Muco-Kiné) organisent aussi conjointement des formations à la fois théoriques et pratiques de deux jours/an, destinées aux kinésithérapeutes libéraux à l'hôpital Trousseau à Paris et à Amiens.¹⁰⁶ La même collaboration inter-associative permet d'organiser aussi des formations des parents et des patients : 11 journées animées en 2013, à destination de 163 parents, et 3 journées la même année, à destination de 21 patients. Le nombre total de parents formés était de 1125 en 2013, en région parisienne, à Dijon et à Bordeaux. Le taux de satisfaction était à chaque fois de plus de 90%.

8.2 La diététicienne

L'organisation nutritionnelle est un facteur essentiel de stabilité en pré-greffe. La prise en charge est multidisciplinaire, avec une diététicienne, un diabétologue et éventuellement un gastro-entérologue. L'objectif est d'atteindre un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 18 kg/m² (poids divisé par la taille au carré). Si le

¹⁰⁶ Ces formations sont agréées par le FIFPL (Fonds Interprofessionnel de Formation des Professionnels Libéraux).

patient est dénutri avant l'intervention, il risque de présenter davantage de complications. Il est reconnu que l'état nutritionnel et musculaire du patient est important au moment du réveil post-opératoire, quand il s'agit de faire lever le patient le plus tôt possible.

Après la greffe, l'insuffisance pancréatique exocrine est toujours présente, et la prise des extraits pancréatiques est à poursuivre. D'autre part, il convient de particulièrement veiller à l'hygiène alimentaire, car la prise d'immunosuppresseurs rend plus vulnérable à certaines infections, comme la listériose, la salmonellose ou d'autres contaminations bactériennes.

8.3 Le/la psychologue

Le patient doit pouvoir libérer sa parole, exprimer, lors de la période d'attente, ses difficultés, ses symptômes, ses angoisses, et gérer les difficultés de sommeil, de repli sur soi, de perte d'appétit, d'agressivité éventuelle. L'équipe de préparation à la greffe au CRCM doit pouvoir établir une relation de réelle et mutuelle confiance avec le patient, pour qu'il puisse dépasser ce premier temps de remaniements psychiques. Le psychologue peut intervenir à cette étape de la préparation, afin que le patient puisse « déposer ses mots, ses émotions, faire des liens avec d'autres pensées, d'autres lieux... reprendre ce qui a créé ce traumatisme pour en amoindrir ses effets pathogènes, et l'aider à partager ce qui peut sembler impossible à partager »¹⁰⁷. Il intervient également pour présenter les doutes, peurs, angoisses, pleurs, voire refus de la greffe comme des états émotionnels normaux et adaptés au début du processus.

Les entretiens avec le psychologue s'attachent aussi à « laisser émerger la représentation que le patient a de la maladie, comment elle s'inscrit dans son histoire personnelle, familiale, sociale, comment elle est vécue, appréhendée au quotidien¹⁰⁸. » Enfin, il paraît primordial de favoriser les rencontres entre les familles de patients et un psychologue (celui du CRCM ou un autre de leur choix), afin de faciliter le soutien qu'elles apportent à leur patient. En effet, tous les membres de la famille sont fragilisés par

¹⁶ VLM, *Les questions médicales : Greffe et mucoviscidose*, brochure d'information à l'attention des patients et de leur famille, Paris, juin 2006, p. 16.

¹⁰⁸ *Ibidem*.

l'épreuve que constituent d'abord l'attente, puis la greffe elle-même. Ils ont souvent un sentiment de grande solitude, et éprouvent le besoin d'évoquer leurs doutes, leurs incertitudes et leurs questions. Il apparaît que les conjoints – particulièrement – ressentent le besoin d'un soutien psychologique, que ce soit avant ou après la greffe, comme ils n'hésitent pas à l'exprimer dans les rencontres entre patients adultes.

Un soutien psychologique complémentaire peut être mis en place dans certaines situations par le département « Qualité de Vie » de VLM : il propose des services dans la cadre de la post-greffe, à la demande du patient et de sa famille ; en effet, la perte des repères liés auparavant aux soins, les importants changements de l'état de santé par rapport à la période pré-greffe peuvent se révéler déstabilisants pour chacun. A l'annonce d'un diagnostic de rejet du greffon, le patient peut connaître plusieurs évolutions successives d'intégration de ce qui lui arrive : « Comme dans une rupture amoureuse, divers stades commencent : choc, négation, colère, acceptation, etc. Avec la différence que, pour le coup, on en meurt vraiment¹⁰⁹. »

Grâce à VLM, les psychologues ont l'occasion de se retrouver pour des journées d'informations et d'échanges, en général en juin. Cela permet à celles et ceux qui exercent en CRCM et dans les centres de transplantation d'échanger sur les spécificités de l'accompagnement psychologique dans ce type de structures spécialisées. Ce fut aussi une thématique de la 38^e Conférence de l'ECFS, à Bruxelles, en juin 2015 : une session a été consacrée au thème : « Vivre avec la muco, un ajustement au jour le jour », abordant entre autres la question de l'accompagnement lors de l'annonce d'une prochaine transplantation. L'association participait activement à cette conférence, en se basant sur les recommandations européennes existantes.¹¹⁰

8.4 L'assistante sociale

Au moment de la mise sur liste d'attente, un bilan des droits sociaux s'avère indispensable : il est réalisé par les assistantes sociales du CRCM ou celles du centre de

¹⁰⁹ Laurent (patient), « La bronchiolite oblitérante », *La Lettre aux Adultes*, n° 65, avril 2013, p. 34.

¹¹⁰ A.-R. Smyth « European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines », *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 13, supplement 1, mai 2014, p. 23-42.

greffe). Cependant, une assistante sociale spécialisée œuvre au sein du Département « Qualité de Vie » de VLM, et elle s'attache à travailler étroitement avec ses collègues hospitalières. Elle est en mesure d'évoquer les dispositifs relatifs à la qualité de vie post-greffe avec les patients ou les parents : relations avec la MDPH, plan PAI¹¹¹, temps partiel thérapeutique, aide à domicile, statut du travailleur handicapé via la RQTH¹¹², congé de soutien familial, mutuelles et prévoyance, surcoûts liés à la garde d'enfants, aménagements divers, pension d'invalidité¹¹³...

VLM peut aider les patients en attente de greffe à financer un téléphone portable type « mobicarte », afin de réserver cet appareil exclusivement au numéro d'appel d'urgence pour se présenter le plus vite possible au centre de greffe. L'association est également à la disposition des familles pour leur faciliter une proximité géographique avec les patients pendant la durée de l'hospitalisation : le problème crucial est qu'il ne leur est pas possible de réserver à l'avance une « maison de parents » ou un studio mis à disposition par différentes associations de greffés. Les assistantes sociales peuvent donc apporter un soutien dans la prise de contacts, et étudier avec la famille, de façon plus personnalisée, les différents financements nécessaires pour l'hébergement et les transports pendant la période d'hospitalisation¹¹⁴. L'association ne se contente pas d'apporter un financement direct aux patients et familles concernés, elle mène également une action pour que tous ces frais soient de mieux en mieux pris en compte par les pouvoirs publics.

9. La grossesse après une transplantation pulmonaire

Les avis sont encore partagés quant aux risques encourus d'une grossesse après transplantation des poumons, en raison d'une possible déstabilisation de l'état respiratoire¹¹⁵. La question se « limite » actuellement au respect de quatre conditions :

¹¹¹ PAI : Plan d'Aménagement Individualisé, pour le soutien scolaire.

¹¹² RQTH : Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé.

¹¹³ En 2016, 706 000 € d'aides financières ont été attribuées par le département « Qualité de Vie » à 620 patients

¹¹⁴ Un studio est mis à disposition dans des conditions optimales par l'association pour les greffés à Paris.

¹¹⁵ En dehors d'un projet de grossesse planifiée, une contraception (orale en général) est très recommandée.

- Un état respiratoire stable ;
- Etre à plus de deux ans de la transplantation pulmonaire (en raison de la baisse conséquente du traitement immunosuppresseur) ;
- Une intensification de la surveillance, car la grossesse modifie les besoins en immunosuppresseurs ;
- Une planification de la grossesse avec l'équipe de suivi post-greffe et l'équipe obstétricale, afin de vérifier l'absence de médicaments toxiques pour le fœtus.

Néanmoins, des témoignages se font jour depuis quelques années, quant à des grossesses menées à terme chez des mères atteintes de mucoviscidose et greffées bi-pulmonaires, tel celui de Laurence Aubron-Bozza : greffée avec succès en juillet 2005 à Bordeaux, l'intervention se déroule bien, et les mois passent avec profit pour le couple. L'idée d'accueillir un bébé fait son chemin, et le mari subit une analyse génétique en septembre 2007, à la recherche d'une éventuelle mutation du gène CFTR. Les résultats, négatifs, tombent en février 2008. Laurence remplit les quatre conditions ci-dessus énoncées, mais une question demeure, celle des médicaments, plus ou moins compatibles avec une grossesse : c'est le cas du Cellcept®, reconnu très toxique pour le fœtus. Son administration avait été stoppée depuis au moins deux ans, essentiellement en raison d'une baisse importante du nombre de globules blancs dans le sang de Laurence. Elle avait la chance de ne pas entrer dans la catégorie des femmes « muco » infertiles, et elle est tombée enceinte de manière naturelle à la mi-mars 2009, soit après cinq mois d'essais. Le suivi de la grossesse a été mis en place rapidement dans une maternité de niveau III à Toulouse : prise en charge du diabète, surveillance de la tension artérielle, suivi pneumologique, et hospitalisation un jour par mois au CHU à partir du 5^e mois de grossesse (pour les échographies, les analyses de sang et d'urine...). Il a fallu faire face à une anémie, avec des taux d'hémoglobine et de globules rouges qui n'ont pu remonter qu'après l'accouchement, ainsi qu'à un déficit en plaquettes sanguines. L'état général de santé a été maintenu grâce à la pratique régulière d'activités sportives : marche quotidienne, vélo d'appartement... jusqu'à l'hospitalisation six semaines avant le terme ! Les médecins ont préféré provoquer

l'accouchement à 38 semaines, soit avec 3 semaines d'avance, afin de limiter les risques vasculaires liés à la tension, au diabète et aux prescriptions médicamenteuses. Il a été pratiqué par césarienne et sous anesthésie locale, avec succès : un petit Guillaume était né le 25 novembre 2009, 45 cm et 2,530 kg ! La tension, accompagnée de vomissements, ayant singulièrement remonté, Laurence est restée sept heures en salle de réveil. Les premiers mois se sont très bien déroulés, avec beaucoup de bonheur, mais une grande fatigue, principalement due au manque de sommeil chez la maman (mais aussi chez le bébé !). Un bonheur partagé avec Thierry, le père, et avec toute la famille et de nombreux amis aidants. Quant à la mère, elle a repris son travail après le congé maternité (3 mois) et un congé parental de 6 mois. Ce beau témoignage de fécondité réussie dans le cadre « après-greffe » a été partagé dans la revue de l'association réservée aux patients adultes en été 2012¹¹⁶.

Une vraie source d'espoir réside dès lors dans les perspectives de parentalité chez les patients atteints de mucoviscidose : 59 grossesses ont débuté en 2012 (dont 42 ont abouti à une naissance), dans des familles où l'un des deux conjoints est touché (au lieu de 6 en 1992). Et l'on comptait 492 patients devenus parents de 778 enfants ; ce qui paraissait impensable devient non seulement possible mais réel¹¹⁷ ! Une légère baisse a été constatée dans le Registre Français de la Mucoviscidose en 2015, avec 41 naissances, mais le nombre de celles-ci a cependant doublé en l'espace de dix ans. Plus récemment, sur les 39 débuts de grossesse en 2017, 24 ont abouti à une naissance (en 2017 ou 2018). Parmi ces naissances, quatre patientes avaient été transplantées avant le début de la grossesse¹¹⁸.

¹¹⁶ L. Aubron-Bozza « Mon petit garçon... », *La Lettre aux Adultes*, n° 64, été 2012, p. 35-36. Voir également le témoignage d'Agnès Logeais-Legendre, dans *La Lettre aux Adultes*, n° 57, février 2008, p. 19-20 : « Mes plus beaux défis : la greffe et un bébé ».

¹¹⁷ Un début de reconnaissance des besoins d'accompagnement de la parentalité des personnes en situation de handicap, et le lancement d'un débat sur l'accompagnement à la vie intime et sexuelle figurent dans les propos du Président Macron, lors de la Conférence Nationale du Handicap du 11 février 2020. Ces annonces sont publiées quinze ans après la loi de 2005, qui a marqué un tournant majeur pour la participation citoyenne des personnes en situation de handicap. Néanmoins, les modalités concrètes n'en sont pas encore précisées.

¹¹⁸ VLM, chapitre 3 : Grossesses, paternités, *Registre français de la mucoviscidose*, bilan des données 2017.

10. Les ciseaux moléculaires CRISP-Cas9

Une troisième et récente alternative consiste à réparer le gène CFTR en utilisant l'enzyme CRISPR-Cas 9, mise au point en 2012 : il s'agit d'une sorte de « ciseaux moléculaires » conduisant à l'édition de gènes (ou *gene editing* dans sa version anglaise). Cet outil est utilisé quotidiennement par les chercheurs du monde entier pour modifier le matériel génétique dans le cadre d'expérimentations de laboratoire¹¹⁹. Il permet de découper le génome pour y induire volontairement des mutations, corriger des séquences ou remplacer des fragments d'ADN. On peut aussi modifier la séquence visée en introduisant dans les cellules un brin d'ADN avec la séquence souhaitée, et qui présente des homologies entre ses extrémités et celles de la séquence visée par CRISPR-Cas9. Cela fait intervenir un autre système de réparation qui permet d'incorporer la séquence d'ADN fournie pour réparer la cassure et obtenir son insertion définitive dans le génome. Les applications médicales sont nombreuses : développer de nouveaux modèles animaux pour l'étude de pathologies, étudier des mécanismes biologiques, rendre des cellules résistantes à des agents pathogènes, corriger des mutations...

L'opération est facilitée dans le cas de la mucoviscidose, car il s'agit d'une maladie mono-génique¹²⁰, mais le grand nombre de mutations la complique néanmoins. Les modèles animaux dans la mucoviscidose sont utilisés depuis 1992, avec la première inactivation du gène CFTR chez une souris. Mais chez ce modèle murin, le mucus est produit uniquement au niveau de la trachée, et pas dans les bronches. Les renseignements apportés ne sont donc pas directement transférables chez l'homme du fait de ces différences de fonctionnement respiratoire. L'enzyme CRISPR-Cas9 permet l'élaboration de modèles animaux plus proches de l'homme, le porc depuis 2008 et le furet depuis 2010, mimant

¹¹⁹ Des outils similaires ont été mis au point dans les années 2000, comme les nucléases en doigts de zinc (ZFN) ou les Talens. Mais pour parvenir à se lier spécifiquement à l'ADN et à le couper, il fallait plusieurs mois ou années, alors que la rapidité et le moindre coût sont de mise pour CRISPR-Cas9. La fabrication de protéines complexes d'est transformée en production d'ARN appelés « guides » destinés à reconnaître la séquence cible.

¹²⁰ Essais en cours de l'utilisation de CRISPR-Cas9 dans les maladies mono-géniques chez des modèles murins : myopathie de Duchenne, tyrosinémie, rétinite pigmentaire héréditaire.

mieux les symptômes de la maladie chez l'homme¹²¹. Il est donc possible de créer toutes les mutations souhaitées, de F508del à celles plus rares. Enfin, des modifications peuvent être effectuées précisément au cours du développement embryonnaire ou après la naissance pour obtenir des symptômes localisés, par exemple dans les poumons ou l'intestin.

La technique CRISPR-Cas9 peut également participer au développement en culture de modèles cellulaires inédits chez l'homme, afin d'étudier les mutations rares et tester des molécules thérapeutiques. Cette technique se double de l'utilisation des cellules souches adultes pluripotentes induites (dites iPS) par reprogrammation, différenciation et multiplication à l'infini en tout type cellulaire. Il est également possible d'activer ou inactiver des séquences et des gènes à volonté et d'évaluer leur rôle dans l'inflammation et la susceptibilité aux infections, afin d'étudier les mécanismes et de tester des molécules thérapeutiques.

D'un point de vue thérapeutique, inhaler une dose de médicament CRISPR-Cas9 qui viendrait réparer l'ADN au cœur des cellules pulmonaires est une perspective peut-être réaliste, mais encore très incertaine. Les deux procédés *in vivo* et *ex vivo* sont envisageables, mais plusieurs défis restent à relever : modifier les bonnes cellules de l'épithélium respiratoire, résoudre les difficultés pour y accéder, étudier le comportement des cellules souches épithéliales de façon mature et fonctionnelle une fois dans les poumons, ou bien le nombre de cellules à modifier pour obtenir un effet thérapeutique, etc. L'autre problème à régler est la délivrance du système CRISPR-Cas9 dans les cellules, surtout *in vivo* : l'utilisation de vecteurs lentivirus ou adénovirus pose des problèmes d'oncogénicité et de stimulation du système immunitaire. Enfin, il est possible de voir la survenue de mutations dans le génome à d'autres endroits que la séquence visée (mutations hors-cible).

¹²¹ A. Guillon « Contribution of computed tomography (CT) scan to extend the lifespan of a porcine CFTR - / - model », 8^e European CF Young Investigator Meeting, Paris, février 2014.

Il ne faut donc pas nourrir trop d'espoirs à court terme d'un point de vue thérapeutique, mais les progrès rapides permettent d'envisager des stratégies ciblées de correction du gène CFTR avec CRISPR-Cas9.

11. Les différentes formes d'agrément associatif

11.1 Intérêt général

La notion d'association d'intérêt général est purement fiscale. Au vu de certains critères¹²², elle peut émettre des reçus fiscaux au bénéfice de ses donateurs. La qualification d'intérêt général est réservée aux associations ayant un caractère philanthropique, éducatif, social, scientifique, humanitaire, familial, sportif ou culturel... Son activité n'est pas lucrative et sa gestion est désintéressée. Son fonctionnement n'est pas réservé à un cercle restreint de personnes. Elle ne fait pas systématiquement l'objet d'une reconnaissance officielle.

11.2 Utilité publique

Une association déclarée, et relevant de la loi 1901, peut être reconnue d'utilité publique, par décret en Conseil d'Etat. Cette reconnaissance permet d'accéder à certains avantages, mais elle peut être retirée à tout moment. Elle peut recevoir, en plus des dons manuels dont peut bénéficier toute association, des donations et des legs, mais elle doit en faire la déclaration en préfecture.

Pour être reconnue d'utilité publique, une association doit auparavant être d'intérêt général, avoir une influence et un rayonnement dépassant le cadre local, un nombre minimum d'adhérents¹²³ et un fonctionnement démocratique et organisé en ce sens par ses statuts. Elle doit aussi prouver une solidité financière tangible¹²⁴, avec des résultats positifs au cours des trois derniers exercices. Une période probatoire de fonctionnement de trois ans après la déclaration initiale à la préfecture est nécessaire.

¹²² Critères définis dans l'art. 100 du Code Général des Impôts.

¹²³ Le nombre indicatif proposé est d'au moins 200.

11.3 La représentation des usagers (cadre de la loi de 2002)

Selon l'étude de Martin Winckler et Salomé Viviana¹²⁵, « le but principal des associations de patients est de compléter les informations que délivrent médecins et institutions dans un domaine de santé donné. Les informations sur une maladie ou ses traitements sont souvent difficiles d'accès... Les associations sont composées de patients ou de familles qui mettent en commun leurs expériences ou leurs réflexions sur la maladie qui les concerne. Les actions d'une association de patients sont diverses, mais on peut relever habituellement :

- Le soutien moral des nouveaux patients face à leur pathologie ;
- L'accompagnement du patient face au médecin ou à l'institution ;
- Le recueil et le partage d'informations techniques sur la maladie et les traitements ;
- La pression sur les pouvoirs publics en vue d'une meilleure prise en charge de la maladie ;
- La mise en commun d'un carnet d'adresses de praticiens, de centres spécialisés, de fournisseurs de matériel ;

Selon Marie-France Callu professeur émérite de droit à l'Université Lyon 1, « l'un des éléments qui a largement aidé au développement du rôle des associations de patients tient à tous les textes qui ont rendu obligatoire la présence de ces associations dans des instances officielles : commissions de conciliation et d'indemnisation, comités d'éthique, etc. Ce caractère impératif et officiel a permis de montrer combien l'expertise de ces associations était essentielle¹²⁶. »

En 2002, la loi Kouchner¹²⁷ a permis de renforcer le rôle des associations de patients :

¹²⁴ Le montant minimum des ressources annuelles est fixé à 46 000 € en 2019, avec une subvention publique inférieure à la moitié du budget.

¹²⁵ M. Winckler, S. Viviana *Les droits du patient*, Fleurus, coll. Soigner, Paris, 2007.

¹²⁶ Extrait d'un entretien avec Marie-France Callu lors d'un cours à l'Espace de Réflexion Ethique de l'Hôpital Desgenettes de Lyon, en mars 2016.

¹²⁷ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite « loi Kouchner », JORF du 5 mars 2002.

- Signature d'une convention entre les établissements de soins et les associations de patients¹²⁸ ;
- Le cas spécifique des associations dédiées à l'accompagnement en fin de vie¹²⁹ ;
- La défense des intérêts collectifs des usagers du système de santé, avec la possibilité de poursuivre en justice¹³⁰ ;
- Le bénéfice d'un congé de représentation pour siéger au conseil d'administration d'un établissement de santé ou d'une instance consultative¹³¹...

Le Code de la Santé Publique¹³² fournit un certain nombre d'éléments quant à la participation des usagers au fonctionnement du système de santé. L'article R.1114-13 organise leur représentation dans les instances hospitalières ou de santé, le plus souvent par le biais d'associations agréées¹³³, que ce soit à l'échelle nationale, ou aux échelons régionaux, départementaux ou locaux. Les articles L.1411-1 à 19 du CSP précisent le rôle des associations de patients dans l'élaboration des politiques en matière de santé publique : conseils régionaux de santé, conférence nationale de santé, et relations avec le Haut Conseil de la Santé Publique¹³⁴. L'article R.1114-15 indique l'obligation de rendre compte annuellement des activités de ces associations agréées. L'indépendance des associations face aux pouvoirs publics afférents au système de santé et face au monde économique (pharmaceutique essentiellement) est garantie par l'article R.1114-4 du CSP, de même que les questions liées au respect des libertés individuelles. L'article R.1114-16 précise les modalités de retrait de l'agrément si une association cesse de satisfaire aux conditions

¹²⁸ Article L.1112-5 du Code de la Santé Publique (CSP).

¹²⁹ Article L.1110-11 du CSP.

¹³⁰ Article L.1114-2 du CSP.

¹³¹ Article L.1114-3 du CSP.

¹³² Décret n° 2005-300 du 31 mars 2005, article 1 (JORF du 1^{er} avril 2005).

¹³³ La procédure d'agrément des associations de patients est définie dans les articles L.1114-1 et R.1114-1 à 17 du CSP.

¹³⁴ Site web de la Ligue Contre le Cancer, « Mes droits : droits des patients, représentation des usagers, zoom sur des instances où les usagers sont représentés », 2015. [En ligne] <https://www.ligue-cancer.net/article/31102_les-droits-des-patients>, (consulté le 17 février 2019)

requis pour l'agrément, ou en cas d'inobservation du précédent article¹³⁵. Le représentant des usagers est amené à défendre et à faciliter les droits et les intérêts des patients, il peut s'exprimer au nom des malades réguliers ou occasionnels et de leurs proches. Il oriente les usagers vers les bons interlocuteurs au sein de l'établissement, et il contribue aux prises de décision en son sein. Il peut les informer des projets en cours et faire entendre leurs points de vue, dans l'objectif d'améliorer la qualité de la prise en charge et l'accueil des personnes malades et de leur famille. Il peut aussi être amené à développer des actions de partenariat avec les professionnels pour la qualité des soins.

La loi Kouchner¹³⁶, parmi de nombreux points soulevés quant aux droits des patients, a mis en place les Commissions de Conciliation et d'Indemnisation des accidents médicaux, affections iatrogènes et infections nosocomiales (CCI), précisant qu'elles comprennent notamment des représentants des personnes malades et des usagers du système de santé...¹³⁷

La loi du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique¹³⁸, a permis la mise en place d'une structure fondamentale dans la représentation des usagers, celle des Comités de Protection des Personnes (CPP) : deux collèges de 14 personnes au total comprennent deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé¹³⁹, et des membres suppléants en nombre égal au nombre de membres titulaires sont désignés dans cette catégorie de représentants. De plus,

Pour être valables, les délibérations du comité requièrent la présence de sept membres au moins, dont au moins trois appartiennent au premier collège mentionné à l'article R. 1123-4... et trois appartiennent au

¹³⁵ Articles R.1114-15 et 16 du CSP.

¹³⁶ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002..., *Op. cit.*

¹³⁷ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002..., *Op. cit.*, article 98.

¹³⁸ Loi n° 2004-806 du 9 août 2006 relative à la politique de santé publique, publiée au Journal Officiel de la République Française le 11 août 2004. Voir l'article L.1123-2 du CSP

¹³⁹ Article R.1123-4 du CSP, modifié par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

*deuxième collège comprenant au moins un représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé*¹⁴⁰.

Un décret du 31 mars 2010 prévoit la mise en place de deux nouvelles structures :

- La Commission de Relation avec les Usagers (CRU)¹⁴¹, où « les représentants des usagers et leurs suppléants sont désignés par le directeur général de l'ARS parmi les personnes proposées par les associations agréées en application de l'article L.1114-1¹⁴². »
- La Conférence Régionale de la Santé et de l'Autonomie (CRSA), dont la commission permanente doit comprendre, parmi quinze membres élus, « au moins deux membres des associations représentant les usagers des établissements et services médico-sociaux¹⁴³... La composition de la commission assure l'équilibre de la représentation des collèges et comprend au moins un représentant des usagers et associations œuvrant dans les domaines de compétence de l'ARS¹⁴⁴. »

Enfin, une nouvelle représentation des patients, complétant l'organisation des CCI, est prévue par une récente ordonnance de 2018 : il s'agit de l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (ONIAM). Son Conseil d'Administration est composé « pour moitié de représentants de l'Etat, et pour moitié de personnalités qualifiées, ainsi que de représentants d'associations d'usagers du système de santé agréées au titre de l'article L.1114-1, etc.¹⁴⁵. »

Il est également prévu le cas des unions d'associations¹⁴⁶, de même que le risque de collusion si une association gère une structure assurant des actes de prévention, de

¹⁴⁰ Article R.1123-11 du CSP, modifié par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

¹⁴¹ Devenu CRUQPC (Commission Régionale des Usagers et de la Qualité de la Prise en Charge) par le décret du 2 mars 2015.

¹⁴² Article R.1112-83 du CSP, modifié par le décret n° 2010-344 du 31 mars 2010, art. 2.

¹⁴³ Article D.1432-34 du CSP, créé par le décret n° 2010-348 du 31 mars 2010, art. 1.

¹⁴⁴ Article D.1432-28 du CSP, créé par le décret ci-dessus cité.

¹⁴⁵ Article L.1142-22 du CSP, modifié par l'ordonnance n° 2018-20 du 17 janvier 2018, art. 4.

¹⁴⁶ Selon l'article R.1114-14 du CSP, « l'agrément d'une union d'associations n'entraîne pas le droit d'agrément des associations qui la composent ».

diagnostic ou de soins, et que l'un de ses membres s'aviserait de représenter les usagers du système de santé dans les instances d'une structure ayant un champ d'activité analogue dans le même département géographique¹⁴⁷. Au-delà des unions d'associations, il convient de mentionner l'existence d'un collectif très actif, au sein duquel les patients ont été le moteur des avancées obtenues pour la loi Kouchner de 2002. Ce collectif, initialement appelé CISS (Comité Inter-associatif Sur la Santé) a changé de dénomination en 2017, pour s'appeler « France-Assos-Santé », et il siège dans de nombreuses instances.

12. L'Evidence Based Medicine

12.1 Présentation générale

L'*Evidence Based Medicine* (EBM), imaginée au Canada dans les années 1980 par Gordon Guyatt, a longtemps semblé être le porte-drapeau de la médecine occidentale, qui, du coup, ne reconnaissait pas les autres médecines, dites alternatives ou complémentaires.

La médecine fondée sur les preuves se définit comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, [...] une pratique d'intégration de chaque expertise aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques¹⁴⁸. » On utilise plus couramment le terme anglais *Evidence Based Medicine* (EBM). Ces preuves proviennent d'études cliniques systématiques, telles que des essais contrôlés randomisés en double aveugle, des méta-analyses, éventuellement des études transversales ou de suivi bien construites. D'abord développée comme un ensemble de techniques pédagogiques de lecture et d'évaluation de la qualité scientifique de la littérature médicale aujourd'hui pléthorique, « l'EBM est maintenant utilisée par des gestionnaires, des cliniciens, et ce, pour des objectifs aussi divers que le renouvellement de la pédagogie médicale, l'aide au jugement clinique ou encore comme justification de programmes de

¹⁴⁷ Article R.1114-13 du CSP.

¹⁴⁸ J. Watine « Translations of the "Evidence-Based Medicine" concept in different languages: is it time for international standardization? », *Clinic Chemical Laboratory. Medicine*, vol. 48, n° 9, septembre 2010, p. 1227-1228.

rationalisation des ressources financières et matérielles dans l'organisation des soins¹⁴⁹.»

L'EBM tient compte de trois sources d'informations :

- l'expertise du clinicien, essentiellement par le biais de l'expérience et de la pratique clinique, mais aussi grâce à des diagnostics efficaces ;
- les meilleures données cliniques externes (travaux pertinents issus de la recherche médicale fondamentale, travaux cliniques sur les tests diagnostiques, sur la puissance des marqueurs pronostiques et sur l'efficacité et l'innocuité des schémas thérapeutiques, de réadaptation et de prévention ;
- et aussi la prise en compte des droits, des préférences et de l'épreuve vécue par le patient dans les décisions concernant son traitement.

12.2 Les limites de l'EBM

Mais, la méthode d'évaluation de la médecine basée sur les preuves ne rend compte que de la partie émergée des symptômes et des maladies explicitement formalisées. Une sophrologue interrogée par le Conseil des Patients affirme : « souvent, elle sépare, découpe l'individu en concentrant son intérêt sur un organe, une fonction, un symptôme. Même si elle établit des analyses et des descriptions fines de ce qui se passe dans le corps, elle ne parvient pas ou peu à comprendre pourquoi telle maladie s'installe ou pourquoi certains patients évoluent dans un sens plutôt qu'un autre¹⁵⁰. »

12.3 Médecines alternatives, médecines complémentaires

Sont apparues de nouvelles formes de concurrence que la médecine traditionnelle a elle-même renforcées pour en avoir délaissé l'étude : médecines parallèles, douces, alternatives, traditionnelles, naturelles, holistiques, sans oublier l'effet placebo, les

¹⁴⁹ G. Jobin *La médecine basée sur les données probantes : quelle place pour l'éthique ?*, Colloque de l'Institut International de Recherche en Éthique Biomédicale, Paris, décembre 2001.

¹⁵⁰ L. Languin Agrario « Dossier : Les médecines complémentaires », *La Lettre aux Adultes*, n° 71, été 2017, p. 5.

compléments alimentaires, l'automédication¹⁵¹. Ces thérapies permettent souvent, quand elles sont appliquées avec rigueur, des analyses fondées sur des valeurs humaines, sur l'observation, l'auscultation (dont le toucher), l'écoute du patient...

Alternatives ou complémentaires, ces médecines ont été classées par commodité dans le grand chapitre des thérapies non-conventionnelles, terme retenu par la Commission Européenne¹⁵² : il désigne l'ensemble des systèmes médicaux et disciplines thérapeutiques qui ont en commun le fait que leur validité n'est pas reconnue ou n'est que partiellement reconnue. ».

En 2013, l'Académie de Médecine a décidé d'appeler ces traitements « complémentaires », et non plus « alternatifs », tels l'herboristerie, l'hypnose, les huiles essentielles, la naturopathie, etc.

De fait, les thérapies complémentaires sont très appréciées du public et la plupart des facultés de médecine françaises leur consacrent des enseignements optionnels de troisième cycle. Les hôpitaux publics, et notamment les CHU et les centres d'oncologie, ne peuvent donc être critiqués d'accorder à ces pratiques une place dans leur offre de soins. Les auteurs émettent cependant plusieurs recommandations afin que, en adoptant ces thérapies, l'hôpital soit perçu non comme garant de leur efficacité, mais comme lieu d'exemplarité de leur pratique et espace ouvert à la recherche et à l'évaluation objective et rigoureuse du bénéfice qu'elles apportent au patient. Ils rappellent à ce titre que ces thérapies ne sont que des méthodes adjuvantes, pouvant compléter les moyens de la médecine conventionnelle, mais ne pouvant s'y substituer¹⁵³.

¹⁵¹ A. Lazarus, G. Delahaye « Médecines complémentaires et alternatives : une concurrence à l'assaut de la médecine de preuves ? », *Les Tribunes de la Santé*, n° 15, 2007/2.

¹⁵² Parlement Européen, Commission de l'environnement, de la santé publique et de la protection des consommateurs, Rapport sur le statut des médecines non conventionnelles, sur www.europarl.europa.eu (consulté le 31 janvier 2020).

¹⁵³ *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, n° 197/3, séance du 5 mars 2013, p. 717-757.

Bontoux D., Couturier D. et Menkès C.-J. « Thérapies complémentaires - acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi - leur place parmi les ressources de soin », sur www.academie-medecine.fr, 5 mars 2013.

Selon Jacques Kopferschmitt, PU-PH à Strasbourg, qui s'exprimait dans un colloque d'économie de la santé en 2018 à Lyon,

Il manque en France l'impulsion d'une véritable recherche scientifique dans le domaine des thérapies complémentaires. Elles ne sont pas toutes équivalentes, certaines sont un avantage culturel important et ont fait leurs preuves. En Allemagne, la médecine intégrative est fondamentale... Ces approches thérapeutiques ont un intérêt pour le patient, mais aussi pour le personnel. La méditation de pleine conscience, par exemple, est bénéficiaire... Pour l'instant, il est difficile d'intégrer le bien-être dans le soin normal, ce n'est pas quelque chose qu'on enseigne à la faculté de médecine¹⁵⁴.

Dans le même colloque, le député lyonnais Jean-Louis Touraine n'a pas hésité à affirmer pour sa part que, « si les études scientifiques prouvent les bienfaits d'un traitement, il n'y a pas de raison d'en priver des malades. Cette amélioration tient parfois à une preuve concrète et chiffrée, mais parfois, c'est une évaluation du confort et du bien-être, avec pour base des échelles, comme celle utilisée pour la douleur¹⁵⁵. »

13. Associations de patients et recherche médicale

13.1 Les maladies neuromusculaires

Les maladies neuromusculaires sont des maladies du muscle ou de sa commande nerveuse, dans lesquelles les muscles ont des difficultés à se contracter. Il existe plus de 200 maladies neuromusculaires différentes tant par l'importance et la gravité de l'atteinte musculaire et de ses conséquences sur l'organisme (orthopédiques, respiratoires, cardiaques, digestives...) que par leur causes (la majorité est d'origine génétique, certaines sont auto-immunes et inflammatoires...). Ces maladies neuromusculaires ont concentré les

¹⁵⁴ Journal de la Mutuelle MTRL, *Huitième colloque d'économie de la santé organisé par la MTRL et l'association Charles-Gide*, Lyon, page XIII, 29 septembre 2018.

¹⁵⁵ *Op. cit.*

recherches de Catherine Barral¹⁵⁶, de même que les myopathies ont fourni un matériau de base très fouillé à Michel Callon et Vololona Rabeharisoa¹⁵⁷. Depuis, la recherche dans ces maladies s'est beaucoup développée ces trente dernières années, en particulier grâce à l'impulsion et au soutien de l'AFM-Téléthon, également considérée comme association de patients, et sans doute la plus connue médiatiquement parlant. C'est un historien des sciences, Denis Guthleben, qui a pris le relais pour développer les enjeux de l'engagement de l'AFM dans la recherche scientifique¹⁵⁸ :

Quelques parents se mobilisent autour du combat contre les maladies neuromusculaires qui terrassent leurs enfants. Rapidement, ils découvrent dans la recherche scientifique et médicale une voie qui pourrait les mener vers la guérison. Mais les relations qui s'établissent entre l'association d'une part, les chercheurs et les médecins de l'autre, ne sont pas exemptes de secousses. Deux mondes apprennent à se côtoyer, pour le meilleur et pour le pire. Un dialogue riche, complexe, parfois tendu se met en place. Il gagne encore en profondeur lorsque l'AFM, grâce à la générosité des Français, parvient à investir massivement dans la recherche... Mais des questions se posent également : est-il légitime de voir une association peser sur les orientations de la recherche scientifique et médicale ? L'argent du Téléthon est-il employé à bon escient ? L'histoire de l'AFM, enrichie des documents qui ont marqué sa trajectoire exceptionnelle, apporte son lot de réponses...¹⁵⁹

13.2 Le sida

Sur un tout autre volet, la recherche sur le virus HIV et la mise en place de l'association « Ensemble pour le Sida » en 1994, ont fait l'objet des travaux de Janine

¹⁵⁶ C. Barral et al, *Naissance et développement du mouvement de lutte contre les maladies neuromusculaires en France (1958-1982)*, Convention AFM/CTNERHI, Paris, 1991.

¹⁵⁷ V. Rabeharisoa, M. Callon « L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'AFM », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 16, n°3, Paris, 1998, p. 41-64.

V. Rabeharisoa, M. Callon « L'engagement des associations de malades dans la recherche », *Revue Internationale des Sciences Sociales*, ERES 2002/1, n°171, Paris, 2002, p. 65-73.

¹⁵⁸ D. Guthleben, O. Le Faou. *Une course pour la vie. L'AFM et le recherche biologique et médicale*, Armand Colin, Paris, 2011.

Barbot et de ses collaborateurs (1998 et 2002)¹⁶⁰, ainsi que de ceux de Sophia. Rosman¹⁶¹ et de Steven Epstein¹⁶². Ils en relatent la création le 17 février 1994 à partir de quatre associations préexistantes¹⁶³ et d'un groupe de chercheurs engagés, qui veulent lutter ensemble sur tous les fronts de la pandémie en finançant la recherche et l'aide aux malades :

Pour assurer sa mission, « Ensemble contre le Sida » s'appuie sur la Fondation de France qui gère ses fonds et sur la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) qui s'occupe du financement des programmes scientifiques et médicaux tandis qu' « Ensemble contre le Sida » se consacre aux programmes de prévention et d'aide aux malades... Le 7 avril de la même année, les grandes chaînes françaises font front commun et offrent un programme unique. Le Sidaction est né. L'impact est considérable : 23 millions de téléspectateurs, 45 millions d'euros collectés, des témoignages de personnes vivant avec le VIH et une forte mobilisation des personnalités du monde entier, de chercheurs, de journalistes et de militants¹⁶⁴.

« Ensemble pour le Sida » et le « Sidaction » se sont donc inspirés du militantisme de l'AFM et de son Téléthon. En 1999, est créé un comité scientifique et médical pour instruire les demandes de subvention et les bourses de recherche, ainsi que le service des programmes scientifiques et médicaux, qui permet désormais un traitement interne des demandes et des suivis de financements en interne sans l'aide de la FRM. En juillet 2003, le Prix Jeune Chercheur est institué à l'occasion de la participation du Sidaction à la

¹⁵⁹ Site web du CNRS, rubrique « Publications/Ouvrages », à propos de l'ouvrage de Didier Guthleben et d'Odile Le Faou, 4 novembre 2011, modifié le 12 janvier 2012 (consulté le 9 janvier 2020).

¹⁶⁰ J. Barbot « Science, marché et compassion. L'intervention des associations de lutte contre le SIDA dans la circulation des nouvelles molécules », *Sciences Sociales et Santé*, n°16, Paris, 1998, p. 67-93.

¹⁶¹ S. Rosman « Entre engagement militant et efficacité professionnelle : naissance et développement d'une association d'aide aux malades du SIDA », *Sciences Sociales et Santé*, n°13, Paris, 1994, p. 81-135.

¹⁶² S. Epstein, *Impure Science Aids, activism and the politics of knowledge*, University of California Press, Berkeley, 1996.

¹⁶³ Il s'agit de l'Association des Artistes contre le Sida, d'Act-Up Paris, d'Aides-Fédération et d'ARCAT-Sida.

¹⁶⁴ Extrait du site web de l'association « Sidaction », rubrique « notre histoire », mis à jour en octobre 2019, et consulté le 10 janvier 2020.

conférence de l'International Aids Society à Paris. Les 11 et 12 mars 2004, se déroule la première Convention nationale de lutte contre le sida. Pour la première fois en France, Sidaction a réuni l'ensemble des acteurs de la lutte contre le sida, associatifs mais aussi chercheurs et soignants de toutes disciplines. Il s'agit d'un partage de connaissances sur la maladie, mais aussi d'un partage d'expériences : 450 personnes y ont participé. L'année suivante, « Ensemble pour le sida » se nomme officiellement « Sidaction »¹⁶⁵ et crée une mission d'appui spécifique pour les jeunes chercheurs, afin que leurs conditions de travail s'améliorent. Le sida est déclaré « grande cause nationale ». En octobre 2009, Sidaction organise la 7^e Université des jeunes chercheurs. L'objectif était d'apporter une formation de base à des jeunes chercheurs, sur les enjeux de la recherche sur le VIH/sida par une approche multidisciplinaire. Le 13 février 2015, Sidaction renforce son travail de proximité avec les chercheurs en organisant la 1^{ère} journée scientifique Sidaction (JSS), au cours de laquelle les acteurs de la recherche ont présenté leurs derniers résultats. Aujourd'hui,

Le Comité scientifique et médical de l'association est composé de 23 membres : cliniciens en activité dans des services de maladies infectieuses ou d'immunologie clinique, chercheurs investis dans des travaux de recherche fondamentale, appliquée ou en sciences sociales et de deux représentants d'associations de personnes vivant avec le VIH. Ces experts apportent au conseil d'administration l'éclairage scientifique nécessaire à une bonne étude des demandes, évaluent les résultats obtenus par les programmes soutenus par Sidaction et collaborent aux activités d'information et de vulgarisation scientifique de l'association... Quant au comité associatif, il est composé de 23 personnes qualifiées : acteurs du secteur sanitaire et social aux profils variés, choisis pour leur expertise, tous œuvrant au sein d'associations françaises locales ou nationales. Ces experts étudient les demandes de financement faites par les associations françaises de lutte contre le sida et formulent des propositions au Conseil d'administration¹⁶⁶.

¹⁶⁵ Depuis 1994, le public avait pris pour habitude d'utiliser le nom de cet événement de collecte national pour désigner l'association.

¹⁶⁶ Extrait du site web de « Sidaction », rubrique « notre organisation », mise à jour en octobre 2019, et consulté le 10 janvier 2020.

Les exemples d'implication associative dans la recherche sont donc exhaustifs, mais on ne peut ignorer un autre défi majeur de santé publique : c'est l'organisation de la cancérologie en France, qui a fait l'objet des travaux de Laurence Schaffar, fournissant des chiffres édifiants sur la part des organisations à but non lucratif dans le financement de la recherche médicale : selon lui, celui-ci représentait à l'époque 75% de l'ensemble du budget consolidé (salaires inclus) de la recherche publique sur le cancer¹⁶⁷.

De manière plus générale, certains travaux ayant trait à l'organisation de la recherche publique en relation avec les associations, et aussi avec les fondations, méritent d'être signalées¹⁶⁸. Ainsi, le secteur associatif apporte une contribution décisive au développement de nouvelles pratiques médicales, ainsi qu'à la recherche relative à des maladies particulières.

14. L'histoire associative de l'AFLM, puis de VLM

Après sa création en 1965¹⁶⁹, l'AFLM a tout mis en œuvre à partir de 1967 pour que la mucoviscidose soit reconnue et prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale. Dès cette date, l'idée d'une qualité de vie inséparable de la qualité des soins se fait jour, car les conséquences de la maladie sur le quotidien des patients ont demandé des réponses pour rendre la vie avec la mucoviscidose aussi « normale » que possible.

¹⁶⁷ L. Schaffar « Associations, fondations, et recherche publique », dans : A. Esterle, L. Schaffar et al, *Organisation de la recherche et conformisme scientifique*, PUF, Paris, 1994, p. 183-210.

¹⁶⁸ - M. Bungener, L. Demagny, F. Faurisson, *Associations de malades, regards de chercheurs*, CNRS-INSERM Editions, Paris, 2014.

- P. Mustar, H. Penan « Mobilisation de la recherche par les associations de malades », dans B. Demonty, *Associations de malades ou liées à une maladie. Collecte et analyse des données sur le web et par courrier*, CSI Ecole des Mines, 1998.

- AFRT (Association Française pour la Recherche Thérapeutique), *Le patient, acteur de la recherche biomédicale (colloque AFRT organisé par la Maison de la Chimie le 17 mars 1999)*, Editions John Libbey Eurotext, « collection Congrès et Colloques », 1999.

- A. Chabrol « Associations de patients, les nouveaux partenaires de la santé », *Bulletin du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)*, octobre 1999, p. 10-12.

¹⁶⁹ Voir le paragraphe 2 du quatrième chapitre.

En 1972, l'AFLM crée un fonds de recherche ; en 1978, elle est reconnue d'utilité publique, et en 1980, est créé le Conseil Scientifique de l'association par Jean Navarro et Philippe Roussel¹⁷⁰.

Des années 1980 aux années 1990, avec ce qu'étaient les centres de soins de l'époque, s'est développé le sentiment partagé avec les soignants de la nécessité d'élargir l'entraide naturelle qui doit régner dans une telle association¹⁷¹ : se sont alors mis en place une « commission sociale » et le soutien aux familles nommé « coup de pouce », qui a mis en mouvement un certain nombre de patients au titre de leur expérience.

C'est lors de cette décennie qu'il faut situer :

- En 1984, la création en France du groupe de patients adultes, représentatif de l'allongement de la vie des patients et de l'émergence de besoins spécifiques (vie de couple, stérilité...). Les patients adultes disposent désormais d'un espace de parole dédié au sein de l'association, matérialisé entre par des rencontres annuelles pour débattre, et par l'existence d'un conseil statutaire.
- En 1985, l'organisation de la première Virade de l'Espoir, à Romagnat, dans le Puy-de-Dôme.
- En 1986, le lancement, par l'association, de la première campagne de sensibilisation « grand public ». Est utilisé un message choc et très explicite sur la mucoviscidose : « Vous respirez sans y penser ; moi, je ne pense qu'à respirer »
- En 1989, le recrutement d'une première assistante sociale dans le cadre de la création du département « qualité de vie » de l'AFLM. C'est aussi l'année de la sortie du premier numéro de la « Lettre aux Adultes », revue écrite par et pour les patients adultes.

L'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) est créé en 1992, en tant que témoin de tous les progrès médicaux dans le domaine. Son objectif premier est d'améliorer

¹⁷⁰ L'association s'est dotée de Conseils dont la qualité a contribué à sa renommée, et à celle de ses actions.

¹⁷¹ Voir la notion de self-help group, en troisième partie paragraphe 3.2 : « Des groupes d'entraide et de soutien émotionnel ».

la connaissance de la maladie en enregistrant des indicateurs pertinents de santé des patients. A cette date, 20% seulement des malades sont adultes. Cette année a connu six débuts de grossesses dans les familles où l'un des deux conjoints est atteint.

Le 29 juillet 1993, les pouvoirs publics reprennent à leur compte les travaux de l'AFLM concernant la création d'un document permettant d'accompagner la scolarité des enfants en situation de handicap : le PAI (projet d'accueil individualisé), qui prend mieux en compte les besoins spécifiques, avec un meilleur accueil des enfants malades à l'école.

En 1995, les premières assises des centres de soins sont organisées par l'association à Toulouse. En 1999, se déroule le premier colloque français des jeunes chercheurs impliqués dans la recherche sur la mucoviscidose, organisé avec le soutien de l'association. C'est aussi l'année pendant laquelle est mis en service le premier site Web de l'AFLM.

Par la circulaire du 22 octobre 2001, la reconnaissance et la structuration des CRCM permet de regrouper les compétences de tous les professionnels concernés. Ce n'est peut-être pas un hasard si l'AFLM choisit de changer d'appellation cette année-là : elle se nommera désormais « Vaincre la Mucoviscidose¹⁷² ». D'ailleurs, elle adresse pour la première fois le message de sensibilisation suivant à nos concitoyens afin de les impliquer davantage dans la cause : « Faites-vous partie des deux millions de personnes en France, dont un gène peut transmettre la mucoviscidose ? » On peut aussi mettre en question ce message quelque peu culpabilisant, et critiquer la méthode un peu naïve...

VLM est amenée à intervenir de plus en plus souvent en partenariat avec d'autres associations pour assurer la défense des patients et de leurs familles, mais aussi pour faire évoluer la prise en compte de la maladie dans l'espace public : loi de 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées¹⁷³, plan qualité de vie des malades atteints de pathologies chroniques¹⁷⁴, travaux communs en

¹⁷² Rappel : l'association Vaincre la Mucoviscidose est citée dans ce manuscrit selon son acronyme : VLM.

¹⁷³ Loi 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, inscrite au JORF n° 36 du 12 février 2005, texte n° 1, p. 2353.

¹⁷⁴ Ministère de la Santé et des Sports, *Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011*, Rapport annuel du comité de suivi 2008, paru en mai 2009.

lien avec le CISS (Comité Inter-associatif Sur la Santé, devenu en 2017 France Assos Santé) pour la reconnaissance des aidants familiaux, etc. Il s'agit également d'anticiper les problèmes que l'espérance de vie grandissante apporte, et d'y répondre ! C'est pourquoi VLM publie aussi en 2005 le « Livre Blanc de la Mucoviscidose », contenant 60 propositions concrètes « pour vivre mieux et guérir demain »¹⁷⁵. Rédigé grâce à l'impulsion du président associatif de l'époque, Jean Lafond, et préfacé par Xavier Bertrand, ministre de la Santé, il retrace en 52 pages les 40 ans d'espoir et de combat contre la maladie. On y trouve également un plaidoyer fourni en faveur d'un plan national pour la greffe pulmonaire.

En 2005, sont organisés à Toulouse les 1^{ers} Entretiens de la Mucoviscidose, rassemblant plusieurs centaines d'adhérents en ateliers de travail.

En 2006, l'Observatoire National de la Mucoviscidose devient le Registre National de la Mucoviscidose, avec un objectif supplémentaire d'exhaustivité. De nos jours, plus d'un malade sur deux passe le cap des 18 ans et le nombre de patients recensés en 2017 est de 7114. « Ce n'est désormais plus une maladie strictement pédiatrique », selon Isabelle Sermet-Gaudelus, responsable de la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose à l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris. Ce Registre est un des trois principaux contributeurs au Registre Européen de la Mucoviscidose. De plus, le nombre de débuts de grossesses atteint aujourd'hui plus de 50 (au lieu des 6 de 1992). Néanmoins, malgré tous ces progrès, la médiane de survie des malades n'a pas encore atteint 35 ans en 2018¹⁷⁶, ce qui pousse l'association à se battre pour la recherche et l'amélioration de la qualité des soins. Toujours en 2006, l'association reçoit son agrément pour représenter les usagers du système de santé, au sein des Conseils de Protection des Personnes (CPP).

En 2011, est lancé le Plan d'Actions Prioritaires de l'association pour la période 2011-2015, plan nommé « Souffle 2015 ».

¹⁷⁵ VLM, *Livre Blanc « Prospectives – 60 propositions 2005-2010 »*, Service de Communication, 2005.

¹⁷⁶ Versus 45 ans au Danemark depuis 2002 !

Le comité d'experts médicaux, constitué dès la naissance de l'association, est devenu en 2012 le Conseil Médical de la Mucoviscidose (CMM), instance commune avec la Société Française de la Mucoviscidose. Cette année-là, le Registre National de la Mucoviscidose compte plus de 6 000 patients, parmi lesquels 492 qui sont les parents de 778 enfants : ce qui paraissait impensable devient non seulement possible mais réel !

En 2013, le lobbying assuré conjointement par Vaincre la Mucoviscidose et la SFM (Société Française de Mucoviscidose) permet aux CRCM d'obtenir un financement de 19 millions d'euros pour les missions d'intérêt général (MIG) (versus 12 millions d'euros l'année précédente)¹⁷⁷. La campagne de sensibilisation de cette année prend le parti d'explicitier l'invisibilité de la mucoviscidose en montrant physiquement l'entrave (par une double hélice d'ADN) qu'elle représente au quotidien dans la vie des patients.

En 2014, l'action du CMM s'est concrétisée par l'organisation des 1^{ères} Journées Francophones de la Mucoviscidose, au Corum de Montpellier. C'est enfin l'année de la 30^e édition des Virades de l'Espoir, qui ont permis de récolter 106 millions d'euros depuis la manifestation de Romagnat en 1985.

En 2015, le CMM a coordonné la mise à jour du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la Mucoviscidose.

Depuis de nombreuses années, VLM consacre près de 2 millions d'euros par an à la mission centrale du département médical : « soigner », en finançant des postes de soignants, travailleurs sociaux, psychologues, éducateurs sportifs dans les centres de soins, et en aidant les professionnels de santé à parfaire ou acquérir des connaissances et compétences, dans le but d'améliorer toujours davantage la qualité des soins. En septembre 2019, une grande action de lobbying est lancée par l'association, pour faire savoir au grand public l'aberration dans laquelle elle se trouve de devoir prendre en charge des postes

¹⁷⁷ Voir le guide de la Direction Générale de l'Offre de Soins – Missions d'Intérêt Général (DGOS-MIG). A noter que les missions d'intérêt général sont désormais incluses dans la Tarification à l'Activité (T2A). Cette inclusion semble avoir été dénoncée par le Pr. Gilles RAULT, au profit de la mise en place d'une tarification au forfait par degré de gravité.

paramédicaux dans les CRCM, en lieu et place des pouvoirs publics et des dotations MIG du Ministère de la Santé¹⁷⁸.

Le département « Qualité de vie » n'est pas en reste, car, par son intermédiaire, l'association propose aujourd'hui des aides inédites, visant essentiellement à prévenir les effets de la maladie, comme la participation au financement de loisirs thérapeutiques, d'aide à domicile, ou de frais de garde pour les patients adultes devenus parents. L'association s'investit aussi dans les problématiques nouvelles au cœur des préoccupations des jeunes patients :

- la scolarité et les études supérieures ;
- le projet professionnel, initial ou en reconversion ;
- la parentalité.

Selon feu Jean Lafond, parent et ancien président de VLM, « l'association a su anticiper et répondre aux difficultés pour adoucir la vie des patients et de leurs familles... De l'école aux MDPH, en passant par la CAF et d'autres administrations, autant de royaumes de formulaires, de certificats, dédales d'incompréhension de la part de l'administration devant une maladie rare !... Les patients ne devraient plus avoir, pour principale préoccupation, que la force de se battre contre la maladie¹⁷⁹ ! »

C'est pourquoi le Docteur Isabelle Durieu, présidente de la SFM, et responsable du CRCM Adultes de Lyon-Sud peut s'exclamer : « Qui aurait pu espérer il y a 50 ans qu'il y aurait en 2015 des patients, nés avec l'association, qui pourraient raconter à leurs enfants le chemin parcouru ? En tant que soignants, nous devons accompagner ces progrès, et préparer aujourd'hui les changements de demain¹⁸⁰. »

¹⁷⁸ 50 000 signatures ont été recueillies lors des pétitions organisées sur les lieux des Virades en septembre 2019.

¹⁷⁹ J. Lafond *50 ans de combat. Pour guérir demain*, brochure associative, février 2015, p. 9.

¹⁸⁰ I. Durieu, *50 ans de combat, pour guérir demain*, *op. cit.*, p. 7.

15. Une enquête et un programme

15.1 L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société »¹⁸¹

L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société », mise en place en juin 2017 par l'INED, en lien avec « Vaincre la Mucoviscidose », la SFM et le CR-MR¹⁸² de la mucoviscidose de Nantes-Roscoff avait comme objectif d'évaluer, à terme, l'impact de la maladie sur les trajectoires individuelles, et réciproquement, et ce chez des patients âgés de plus de 14 ans. Il suffisait de se connecter sur un site web dédié pour répondre à un questionnaire électronique sécurisé, selon un rythme défini par le patient. Les questions concernaient les parcours scolaires et/ou professionnels, familiaux et résidentiels, la perception de la maladie et les éventuelles restrictions d'activité. Les résultats de cette enquête étaient voués à compléter les données biomédicales du Registre Français de la Mucoviscidose, et elles devaient aboutir à des recommandations visant à améliorer les conditions de vie des patients. Faute de participation suffisante¹⁸³, en dépit de nombreuses sollicitations auprès des patients et des CRCM, l'INED a décidé de mettre fin au projet à la fin avril 2019. Vouées à compléter les données du Registre National de la Mucoviscidose, les réponses obtenues mériteraient d'être cependant analysées, pour donner quelques indicateurs quant au parcours de vie des patients.

15.2 Le programme « Phare-M »

Le programme Phare-M¹⁸⁴, calqué sur une expérience menée aux Etats-Unis depuis le milieu des années 90, est initié par le CRCM de Nantes : ce programme hospitalier d'amélioration des résultats et de l'expertise en mucoviscidose a pour objectif d'optimiser la prise en charge des patients, en fournissant des informations à ces derniers, et des objectifs aux CRCM. La phase pilote, soutenue par « Vaincre la Mucoviscidose », a démarré en septembre 2012, en y impliquant 7 CRCM. Après une évaluation financée par l'association, le déploiement 2012-2013 du programme Phare-M Formation s'est

¹⁸¹ Département Qualité de vie., « Enquête – Participez à l'enquête 'Mucoviscidose, famille et société' », *Vaincre*, n° 153, juin 2017, p. 15.

¹⁸² CR-MR : Centre de Référence Maladies Rares.

¹⁸³ 467 répondants au total.

¹⁸⁴ PHARE-M : Programme Hospitalier d'Amélioration des Résultats et de l'Expertise en Mucoviscidose.

poursuivie dans 7 CRCM supplémentaires, et il a bénéficié du soutien financier de VLM. La subvention de l'association couvrait la charge de travail du référent de l'équipe de pilotage, elle comprenait également les frais occasionnés par l'implication d'un patient (ou parent) au sein de chaque équipe de pilotage pour faciliter sa participation aux réunions à Paris ou sur site. Mais il a été prévu que le relais soit pris à partir de 2013 au titre de la formation continue des hôpitaux. Un programme complémentaire, Phare-M Performance, a obtenu un autre financement de plus de 500 000 € pour trois années à l'issue de l'appel d'offres PREPS¹⁸⁵ du Ministère de la Santé. Il a eu pour objectif de mesurer la différence d'amélioration des indicateurs de santé des patients (VEMS et IMC) selon que ces derniers aient participé ou non à la démarche qualité lors de la période 2013-2015.

Au-delà de la question des financements, le programme Phare-M mobilise humainement des patients en tant que référents, comme c'est le cas avec Thierry au sein du CRCM de Bordeaux. Il en livre son expérience dans la Lettre aux Adultes :

J'ai pu participer au processus de réflexion sur les leviers d'amélioration de l'IMC et du VEMS, en donnant mon avis, en proposant des idées et en aidant à l'élaboration de graphiques pour les futures réunions avec les formateurs. J'ai trouvé la démarche d'associer un patient au processus de réflexion très pertinente. C'est toujours très intéressant pour un patient de voir ce qui se passe dans les coulisses !¹⁸⁶

Cette étude PHARE-M est à l'origine d'une demande de publications des données, par centres nommément cités. Le conseil des patients a soutenu cette requête, qui consiste à faire lever l'anonymat des données dans les centres, et à connaître quelle structure réussit le mieux dans tel ou tel domaine. On pouvait penser que cela pouvait permettre une meilleure communication entre les centres, et que chacun d'eux pourrait ainsi améliorer ses propres pratiques, dans la mesure du possible, en apprenant ce que les autres réussissent le mieux.

¹⁸⁵ PREPS : Programme de Recherche sur la Performance en Soins.

¹⁸⁶ Thierry, « Mon expérience en tant que patient référent Phare-M pour le CRCM Adultes de Bordeaux », *La Lettre aux Adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 6.

Cependant, les CRCM et les centres de transplantation paraissent plutôt frileux à l'évocation de cette publication, ils craindraient une certaine stigmatisation.

16. Le robot « Léo » de L., un outil d'aide à l'observance thérapeutique...

Un outil d'aide à l'observance thérapeutique en mucoviscidose a retenu mon attention, il s'agit du robot Léo, développé par la société L. depuis 2017. Les responsables de cette start-up lyonnaise, pharmacien, ingénieur en instrumentation, ..., portaient d'un constat : les jeunes patients asthmatiques ne prennent pas leurs traitements. Après avoir cherché les causes de cette situation – oubli, lassitude, manque de motivation, négligence, opposition – T. B. et E.L. ont imaginé la création d'un petit robot-compagnon, Joe, dédié aux jeunes patients. Se situant souvent sur le terrain, ces chercheurs ont fait appel à des patients-testeurs, en leur laissant des prototypes d'essai à domicile. Les retours dans le cas de l'asthme se sont révélés positifs.

La mère d'une jeune patiente muco a contacté une ingénieure de la start-up en voyant la campagne engagée pour le robot Joe, ce qui a donné l'idée à la société L. d'investir le terrain de la mucoviscidose. La mère était soucieuse quant à l'observance thérapeutique de sa fille, et elle s'est vite enthousiasmé pour le projet de L. De fait, le robot Léo s'appliquerait plutôt à la tranche d'âge des 3-11 ans pour cet apprentissage de l'observance thérapeutique. Léo se présenterait donc comme un relais à l'ETP fournie en CRCM. Plus tard, le côté trop ludique serait susceptible d'être rejeté par les adolescents, plus enclins aux NTIC, comme le smartphone...

Les responsables des deux CRCM de Lyon ont été contactés par la société L., mais les premiers contacts furent timides. Il n'était pas encore question de prescription de la part des médecins du réseau des CRCM... Ceux de l'hôpital pédiatrique, trop sollicités par de multiples tâches, ont prétexté la nécessité de recommandations probantes. Parallèlement, la question intéressait une praticienne du CRCM adultes, dans le cadre d'un PHRC, ainsi qu'une pneumo-pédiatre dans le cadre d'un D.U., ce qui procurait quelques soutiens indépendants à l'initiative d'origine.

Une mise en relation de la société L. avec le siège national de VLM à Paris a été organisée avec l'entremise d'un membre associatif lyonnais, P.L., devenu porteur du projet. Les départements Médical et Qualité de Vie ont été sollicités et le résultat devait dépendre de l'attente des études d'évaluation. La responsable de la SFM, le Pr. Isabelle Durieu, du CRCM de Lyon, a aussi été sollicitée, et il est prévu un contact avec Cathy Llerana, responsable du GETHEM. D'un point de vue plus commercial, le 12 mars 2019, une réunion de lancement du financement participatif a été organisée à Lyon à l'initiative de la société L., avec le soutien local de VLM, après qu'une convention ait été signée le 8 mars. Des précommandes ont été enregistrées sur la plateforme ouverte par la start-up. On peut aussi compter sur plusieurs commandes « parrainage », destinées à être offertes à des familles ciblées par les assistantes sociales des CRCM.

Plusieurs questions se posent alors : l'utilisation dans la durée, l'effet de lassitude, le dépôt des travaux d'innovation, devant déboucher sur des résultats d'étude clinique. Il y a aussi la question du coût d'un objet à la frontière du dispositif médical et du bien de consommation courante (location de 35 €/mois). Il a été question d'une co-construction pour innover quant au financement du projet (parrainages...). En septembre 2019, vingt premiers robots « Compagnon-Léo » ont été remis pour une durée d'un an à VLM, pour assignation à des familles signalées par les assistances sociales de VLM. Selon le flyer de présentation de Léo, cet outil devrait « redonner le sourire aux enfants atteints de mucoviscidose ».

Pour l'heure, on peut retenir que la validation de cet outil d'ETP est longue à obtenir : l'établissement d'une relation de confiance entre VLM et la société L., la prise en compte des résultats de la campagne de prévente du robot Léo, la solidité de l'équipe de la société L., les possibles compétiteurs à venir, la passage de « barrières » et de frilosités quant à l'intérêt du projet et de sa pertinence face à d'autres priorités, etc.

17. L'accès des patients au dossier médical et la convention AERAS

Les patients muco ont réclamé le droit d'accès à leur dossier médical contenant des données personnelles sur leur santé. Aujourd'hui, la loi stipule que chacun peut avoir accès

à l'ensemble des informations concernant sa santé et la communication du dossier médical n'a plus à transiter par un médecin. Quant à l'avis du patient, aucun acte médical ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. De plus, le patient peut souhaiter un délai de réflexion ou l'avis d'un autre médecin. La loi Kouchner a créé un autre nouveau droit : celui à l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux, sans faute des soignants : en lieu et place de la réparation contentieuse les parties prenantes se mettent d'accord pour considérer devant une Commission Régionale de Conciliation et d'Indemnisation (CRCI) qu'il y a eu une erreur médicale qui nécessite une réparation. Enfin, tous ceux qui présentent un risque aggravé de santé peuvent prétendre à l'assurance et à l'emprunt grâce à la convention « s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé » (AERAS). L'association VLM participe d'ailleurs à une commission de cet organisme, afin d'établir une grille de référence précisant les conditions d'aménagement d'accès à l'assurance et au crédit en cas d'une mucoviscidose. Un ancien président du conseil des patients se montre assez dubitatif sur la question : « Le coût de l'assurance emprunteur n'est pas mieux régulé par AERAS que par d'autres systèmes, car certaines banques peuvent proposer des systèmes d'assurance hors AERAS qui sont moins coûteux pour le patient. » Et il propose une solution pour le moins radicale afin d'aménager les questions d'assurance et de crédit à l'avantage des patients :

La seule solution d'accès des patients au prêt et à des conditions d'assurance emprunteur normales serait que le domaine banque-assurance soit inclus dans la loi sur la discrimination, obligeant la disparition du questionnaire médical de santé, sous quelque forme qu'il soit. Ceci afin que les assurances soient contraintes d'appliquer le principe strict du hasard, sans aucune discrimination sur l'état de santé des patients¹⁸⁷.

Ce patient se fait l'écho des membres du conseil dédié, ce dernier s'étant lui-même montré attentif aux positions d'un collectif associatif, France Assos Santé, qui considérait que les patients ne pouvaient se contenter des miettes consenties par les assureurs. Les

¹⁸⁷ P. Parrad, courriel du 27 juillet 2020.

patients sont-ils pour autant tous unis derrière une seule ligne ? Il ne semblerait pas, puisque VLM a adopté une position contraire à celle de France Assos Santé en acceptant de signer certaines conventions. Ce qui n'a pas manqué de faire réagir son conseil de patients : « Le conseil des patients a fortement critiqué le conseil d'administration, représentant la voix des patients, insatisfaits et choqués par une telle attitude¹⁸⁸. »

Cette intervention quant aux modalités de l'AERAS montre bien l'implication et les intrications des patients à titre individuel, de ces mêmes patients dans le cadre d'un conseil qui les représente et les défend, des responsables associatifs (qui ne sont pas toujours des patients, loin s'en faut !) qui prennent des décisions plus ou moins accordées aux réalités du terrain... Ce sujet est particulièrement sensible en ce qui concerne l'association VLM.

18. Participation des patients au sein des conseils statutaires et instances de VLM (sur deux pages)

Conseils statutaires ou groupes :	Nombre total de membres	Nombre de patients	En termes de recherche participative :
Conseil d'administration	18	5	Décisions de financement
Bureau du C.A.	6	1	Idem
Conseil Médical	20	3 ou 4	
Conseil Scientifique	30	0	
Conseil National de la Mucoviscidose	14	1 (et 1 parent)	
Conseil Stratégique de la Recherche	11	2 (et 1 parent)	Définit les orientations de recherche
Bureau des Etudes Cliniques	NC	2	Reconnait le possible intérêt et la faisabilité pour les patients
Comité rédaction PNDS	NC	2	

¹⁸⁸ Ibidem.

Comité de Pilotage du Registre	NC	2	
Conseil des Patients	17	17	Donne des avis - Repère les besoins émergents et les nouvelles problématiques
Conseil Qualité de Vie	12	2	(Idem)
Conseil Vie Associative	29	1	
Conseil Communication	9	1	Définit la pertinence et l'accessibilité des messages
GETHEM (Comité de pilotage) - ETP	12	2	Repère les besoins émergents
Comité d'Ethique	14	1 (et 1 parent)	
CASM	12	Oui – chiffre NC	
Conseil d'Audit Interne	3	0	
Conseil Développement des Ressources	6	1	
Commission des aides Financières	NC	NC	
Comité de Rédaction du Magazine « Vaincre »	Entre 20 et 25 selon les parutions	Variable selon les parutions (sporadique et occasionnel)	Définit la pertinence et l'accessibilité du contenu
(Total adhérentsVLM)	Près de 8000	NC	Participation aux essais cliniques (pour les patients)

19. L'association Grégory Lemarchal

Cette étude a voulu concentrer sa recherche autour de l'association « Vaincre la Mucoviscidose », objet principal de ce travail de thèse. Mais je ne voudrais pas omettre d'autres initiatives qui œuvrent également dans ce domaine de la lutte contre la mucoviscidose, au premier rang desquelles figure une association partenaire depuis ses débuts, « Grégory Lemarchal », du nom de ce jeune chanteur lauréat de l'émission télévisée « Star Academy » du 4 mai 2007. Fondateurs d'une association au nom de leur fils, Pierre et Laurence Lemarchal forment, avec leurs adhérents et sympathisants, une chaîne d'espoir exceptionnelle pour la récolte de fonds en faveur des centres de transplantation et des

CRCM nécessaires. Ils ne sont pas structurés comme une association de patients au même titre que VLM, mais leur soutien s'avère indispensable à la mise en place de nombreux projets. Les relations avec VLM furent parfois tendues sous d'autres présidences, mais celle actuelle de Pierre Foucaud est marquée du sceau de la confiance et de la franche collaboration. Le corpus de ce travail de thèse ne manque pas de souligner les nombreuses collaborations financières entre les deux associations, celle de la famille Lemarchal apportant sa belle contribution pécuniaire aux projets portés par VLM.

Grégory avait marqué son auditoire en évoquant cette « putain de maladie¹⁸⁹ » qui détruisait le quotidien de centaines de patients et leurs familles, et vis-à-vis de laquelle « ce n'était pas le moment de baisser les bras ! » Ce coup de gueule du fils est répercuté par celui de son père quelques années plus tard dans un document associatif de VLM : « Mon fils nous a quittés le 30 avril 2007, à l'aube de ses 24 ans, faute de recevoir le greffon qui aurait pu le sauver. C'était déjà inacceptable il y a plus de six ans¹⁹⁰. » On y trouve également la raison profonde de son engagement auprès de VLM :

Nous avons décidé de mettre en commun notre énergie et nos moyens avec l'association « Vaincre la Mucoviscidose », confiants dans leur écoute et leur expertise. Nous avons été immédiatement séduits par la proposition de leur Conseil Scientifique de cofinancer à 50% ce vaste programme de recherche sur la transplantation pulmonaire. Parce que ce programme était ambitieux, unique, parce qu'il offrait beaucoup d'espoirs à ceux qui en ont tant besoin... Nous sommes réellement fiers d'avoir contribué à hauteur de 2,2 millions d'euros à ce programme sur la transplantation pulmonaire...

Un récent appel aux dons retrace les projets de financements envisagés par l'association Grégory Lemarchal : 50% des dons pour la contribution aux travaux des chercheurs dans les domaines de la transplantation pulmonaire et de la lutte contre les infections, financements « en matière des sciences humaines et sociales où tant de pistes

¹⁸⁹ Appel aux dons de l'association Grégory Lemarchal du 29 avril 2019.

¹⁹⁰ P. Lemarchal, *Focus Vaincre la Mucoviscidose*, 8 micro-pages, décembre 2013.

sont à explorer pour améliorer la prise en charge de nos jeunes¹⁹¹ », 29% des dons pour la réhabilitation de nouveaux CRCM, 11% pour les aides individuelles pour le quotidien des patients, et 10% des dons pour l'information sur la maladie pour mobiliser l'opinion publique, et sensibilisation au don d'organes¹⁹²... Pratiquement, cela se traduit par l'organisation d'évènements, comme le concert Entre Amis sur la scène du Phare à Chambéry, en 2017 à l'occasion des dix ans de l'association. Une autre scène musicale s'est déroulée en juin 2018 à la Cité des Congrès d'Aix-les-Bains. Depuis quelques mois, Pierre Lemarchal a emboité le pas de son fils, en se (re)mettant à la chanson : avant que la crise sanitaire ne bloque la vie culturelle française, il était prévu deux concerts dans l'Ouest de la France à la fin mai 2020, « Nos plus belles années », accompagnés de plusieurs musiciens aux Herbiers (Vendée), et à Villedieu-du-Clain (Vienne). Devaient suivre d'autres concerts, dans l'Isère, dans le Nord, et en Savoie. A noter aussi, toujours au profit de l'association, des conventions-tatouages en région parisienne et à Bourges, un salon du bien-être en Vendée, une soirée solidaire à Frontignan, un meeting aérien à Annecy... Les parents de Grégory mouillent leurs chemises pour faire vivre leur association... et VLM par ricochets !

Il faut aussi noter la participation active de l'association Grégory Lemarchal aux Courses des Héros, chaque mois de juin, qui rapporte des fonds appréciables, reversés à VLM pour des projets financés en commun.

Les retombées financières permettent de financer des projets importants, tels l'inauguration du CRCM pédiatrique de Rennes en 2017 (94 000 € débloqués), avec un aménagement ludique des locaux, « sur le thème du voyage, afin d'inciter la centaine d'enfants à s'évader et apaiser le climat lors de leurs visites à l'hôpital¹⁹³ ». On peut également évoquer l'inauguration du CRCM pédiatrique de Bordeaux en 2019, suivie de la réhabilitation de celui de l'hôpital Necker à Paris, et de celui dédié aux adultes au CHU de Grenoble. Le prochain projet concerne le CRCM de Montpellier... La maison Grégory

¹⁹¹ Courrier d'appel aux dons du 29 avril 2019.

¹⁹² [En ligne] <www.association-gregorylemarchal.org>, (consulté plusieurs fois en 2019 et 2020).

¹⁹³ « Inauguration au CRCM de Rennes, un voyage au cœur de Breizh », *Respire*, n° 10, janvier 2018, p. 2.

Lemarchal est, quant à elle, destinée à aider les jeunes atteints de mucoviscidose à trouver leur place dans la société, et à se construire une vie.

En 2015, les appels à projets de recherche dans le domaine des sciences humaines et sociales ont permis au Comité d'Etude et d'Evaluation de l'association de sélectionner un ensemble de 10 programmes, remplaçant l'humain au centre des préoccupations, pour un montant total de 484 000 euros.

Etre membre de cette association, c'est renforcer son poids auprès des institutions et des partenaires, c'est aussi faire entendre sa voix et participer aux grandes décisions lors de l'AG annuelle, ainsi qu'avoir un accès privilégié pour communiquer avec ses animateurs.

L'apport inestimable de l'association Grégory Lemarchal est souligné par certains chercheurs, comme Marc Stern, présent dès les débuts, et qui sait intervenir avec justesse dans la lettre d'information de l'association « Respire »¹⁹⁴. Celui-ci a parfois pu regretter le manque de reconnaissance de VLM à l'égard de cette association pourvoyeuse de fonds conséquents. Cela fait désormais partie de l'histoire passée... En 2017, une nouvelle convention de partenariat avec VLM a été signée pour cofinancer à 50/50 pas moins de 21 projets de recherche sur les infections et les transplantations pulmonaires, pour près de 1,26 millions d'euros.

20. « Vaincre la Mucoviscidose » face à l'action internationale

Lors de la 38^e conférence de l'ECFS, qui s'est tenue du 10 au 13 juin 2015 à Bruxelles (Belgique), la participation française a atteint un niveau élevé, avec 185 chercheurs, ce qui les conduisait à la quatrième place en termes de présence, derrière les britanniques, les belges et les allemands. La présence française était importante dans les différents comités scientifiques, et plus d'une vingtaine de communications affichées (posters) étaient issues d'équipes françaises. Deux d'entre elles étaient d'ailleurs préparées par l'association : la PNRC¹⁹⁵, destinée à permettre aux essais cliniques de se dérouler dans

¹⁹⁴ M. Stern « La mucoviscidose, c'est aussi des troubles digestifs handicapants », *Respire, Op. Cit.*, p. 3.

¹⁹⁵ Plateforme Nationale de Recherche Clinique.

les meilleures conditions et d'aboutir à des thérapies nouvelles ; et le logiciel Muco Doméo, pour offrir une bonne gestion des dossiers informatiques dans les centres de soins. D'autre part, un grand nombre de travaux français présentés durant cette conférence étaient financés par l'association. La présence française a également été remarquée par Marc Chanson, membre du Comité Scientifique de la Conférence et chercheur à la Fondation pour les Recherches Médicales à Genève (Suisse) : « Il était difficile de trouver un symposium ou une session de présentation de travaux où il n'y avait pas d'équipes françaises¹⁹⁶. »

La présente étude s'est attachée à présenter les différents programmes, tant au niveau national qu'eupéen, voire mondial, concernant la greffe pulmonaire. Des collaborations existent en Europe, avec des associations nationales similaires, comme par exemple « Mukoviszidose e. V. » (Allemagne) et « NCFS » (Pays-Bas), toutes rassemblées au sein de l'ECFS¹⁹⁷.

De même, l'association prend part, depuis février 2008, à la consultation publique de la commission européenne sur les maladies rares¹⁹⁸. C'est ainsi que Herman Van Rompuy, ancien premier ministre belge et premier Président du Conseil Européen, a pu déclarer, lors de la 38^e Conférence de l'ECFS en juin 2015, que la mucoviscidose restait un modèle pour les maladies rares.¹⁹⁹ Enfin, il convient de signaler la participation de l'association aux travaux de la Conférence Nord-Américaine « NACFC »²⁰⁰, dont la dernière s'est déroulée à Salt Lake City, Utah, du 17 au 19 octobre 2013 (médecine personnalisée, thérapie de la protéine, études sur le microbiome).

Les colloques européens des jeunes chercheurs EYIM²⁰¹ s'inscrivent également dans cette dynamique de recherche à l'échelle du continent. Ils ont été initiés en 2007 par cinq

¹⁹⁶ VLM, *Rapport annuel*, données 2008, p. 29.

¹⁹⁷ L'une des dernières rencontres de l'ECFS, le 26 mars 2014, a porté sur l'étude du microbiome dans la mucoviscidose.

¹⁹⁸ [En ligne] <http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/R359_fr.pdf> (consulté le 17 mars 2017).

¹⁹⁹ À la fin 2015, on comptait en Europe 18 Plans Nationaux Maladies Rares, faisant l'objet de 23 Filières Nationales Maladies Rares en 2018.

²⁰⁰ North American Cystic Fibrosis Conference.

²⁰¹ European CF Young Investigator Meeting.

associations européennes de patients atteints de mucoviscidose (Allemagne, Belgique, France, Italie, Pays-Bas), en collaboration avec la Faculté de Médecine de Lille et l'ECFS.

Il ne faut pas oublier l'Europe des maladies rares, qui compterait environ 30 millions de patients à ce jour, fédérés au sein d'une structure faîtière, EURORDIS : *European Organization for Rare Diseases*. Créée en 1997, par et pour les patients, l'organisation regroupe pas moins de 869 associations de patients, réparties dans 71 pays. Cette alliance européenne, qui a ses bureaux à Paris, Bruxelles et Barcelone, se veut attentive à tout ce qui concerne l'écoute, l'information, le diagnostic, le traitement, l'accompagnement et le suivi psychosocial, le tout avec un grand souci de qualité et d'efficacité. Elle a contribué en 2008 à l'élaboration d'une communication de la Commission au Parlement Européen, intitulée « Les maladies rares : un défi pour l'Europe », et en 2009 à une recommandation du Conseil de l'Europe relative à une « Recommandation du Conseil relative à une action dans le domaine des maladies rares ». Ces deux documents sont des textes fondateurs dans l'établissement d'une stratégie exhaustive et intégrée permettant de soutenir les États membres de l'UE sur les questions relatives à l'accès au diagnostic, aux traitements et aux soins pour les personnes atteintes de maladies rares. La Recommandation du Conseil a en outre incité les États membres de l'UE à adopter des stratégies ou des plans nationaux sur les maladies rares²⁰². On peut y pointer le rôle moteur de la France, qui, dès 2001, a su aménager la Plateforme Maladies Rares ; celle-ci constitue un centre de ressources unique au monde car elle rassemble sur un même site :

- des représentants d'associations de malades et des professionnels de santé et de la recherche ;
- des acteurs privés et publics ;
- des salariés et des bénévoles ;
- des intervenants français, européens et internationaux.

²⁰² EURORDIS, *Deux textes fondateurs pour la politique de l'UE sur les maladies rares*, [en ligne] <<https://www.eurordis.org>>, (consulté le 21 avril 2020).

Six entités autonomes constituent cette plateforme : l'Alliance Maladies Rares, l'AFM-Téléthon, Maladies Rares Info Service, la Fondation Maladies Rares, l'unité de l'INSERM qui produit ORPHANET, et bien-sûr EURORDIS.

La France impressionne aussi par la mise en place du PNMR3, alors que certains pays n'en sont qu'à des balbutiements en vue d'un premier plan, ainsi que par l'organisation de ses 23 filières Maladies-Rares, dont Muco-CFTR, spécialement dédiée à la mucoviscidose²⁰³.

²⁰³ D'autres pays ne sont pas en reste, comme la Belgique, avec son Plan Belge pour les Maladies Rares, qui a fait appel à la collaboration de 75 experts et a proposé 42 mesures concrètes, le tout sous l'égide de la Fondation Roi Baudouin.

BIBLIOGRAPHIE

1. MUCOVISCIDOSE : pathologie, traitements, prise en charge

1.1 Ouvrages et revues

ACAKPO Gaudens, « Un futur outil d'aide à la décision dans le diabète de la mucoviscidose », *Vaincre*, n° 155, décembre 2017, p. 24.

AGENCE DE LA BIOMEDECINE, *Rapport Annuel*, années 2013 à 2019.

AMIEL Patrick, « Les associations de patients et la recherche clinique académique et industrielle », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Elsevier-Masson, 2015, p. 595.

ANDREJAK Claire et DELHAES Laurence, « Le microbiome pulmonaire en 2015. Une fenêtre ouverte sur les pathologies pulmonaires chroniques », *Médecine/Sciences*, n° 31, 2015, p. 971-978.

BARBRY Pascal, « Dossier : la recherche fondamentale, clé de voûte des traitements de demain », *Vaincre*, n° 165, juillet 2020, p. 14.

BELLIS Gil, « Enquête – Participez à l'enquête 'Mucoviscidose, famille et société », *Vaincre*, n° 153, juin 2017, p. 15.

BENKIMOUN Paul, « Percée thérapeutique contre la mucoviscidose », *Le Monde*, 11 novembre 2019.

BONTOUX Daniel, COUTURIER Daniel et MENKES Charles-Joël, *Rapport Thérapies Complémentaires : acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi, leur place parmi les ressources de soins*, Académie Nationale de Médecine, 2013, 31 p.

BRAEKELLER (DE) Marc, « Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens », *Molecular Human Reproduction*, n° 2, 1996, p. 669-677.

BREUER Oded *et al.*, « Aspergillus Infections and progressions of structural lung disease in children with cystic fibrosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, novembre 2019.

BRIANT Julie, SIGURET Catherine, *La vie, l'amour, tout de suite !*, Albin Michel, 2020.

BUI Stéphanie, « Premier critère d'efficacité, l'amélioration de la fonction respiratoire », *Le Monde*, 11 novembre 2019.

CALLEBAUT Isabelle, « Advanced molecular dynamics simulations for understanding the functions and dysfunctions of the CFTR channel », *Journal of Cystic Fibrosis*, juin 2018, p. 59-138.

CARTAUT A., « Une puberté devenue presque normale », *Vaincre*, n° 156, mars 2018, p. 13.

CLAUSTRES Mireille *et al.*, « A national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants », *Human Mutations*, n° 38, p. 1297–1315.

CORVOL Harriet *et al.*, « Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose », *Archives de Pédiatrie*, vol. 13, n° 1, 2006, p. 57-63.

CORVOL Harriet, « La mucoviscidose », *La Revue du Praticien – Médecine Générale*, n° 993, janvier 2018.

CORVOL Harriet, « Présentation de l'état des lieux d'un vaste programme international dédié aux gènes modificateurs dans la mucoviscidose », Belgrade, *European Cystic Fibrosis Society*, juin 2018.

CORVOL Harriet, CLÉMENT Annick *et al.*, « Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients », *Hepatology*, vol. 69, n° 4, juillet 2018, p. 1648-1656.

DAVIES Jane-C., « VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two F508del Alleles », *The New England Journal of Medicine*, n° 379, octobre 2018, p. 1599-1611.

DE CARLI Paola, « Le point sur l'avenir et les progrès de la recherche », *Vaincre*, n° 145, juin 2015, p. 23.

DEDRICK Rebekah-M., GUERRERO-BUSTAMANTE Carlos-A., GARLENA Rebecca-A. *et al.*, « Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus* », *Nature Medicine*, n° 25, 2019, p. 730-733.

DELETTRE Sylvie, « Mobilisation et perspectives », *50 ans de combat pour guérir demain*, mars 2015, p. 14.

DELPECH Michel, « Dynamiser la recherche en mucoviscidose », *Vaincre*, n° 123, novembre 2009, p. 30.

DICKSON Robert-P., ERB-DOWNWARD John-R., HUFFNAGLE Gary-B. *et al.* « The role of the bacterial microbiome in lung disease », *Expert Review Respiratory Medicine*, n° 7, 2013, p. 245-257.

DUCROT Jacqueline., « Spécial 20 ans – Les conjoints ont la parole », *La Lettre aux Adultes*, n° 61, décembre 2009, p.32.

DUFOUR Franck, « Stratégie de l'association en matière de recherche et ses résultats », *Vaincre*, n° 134, août 2012

- DURIEU Isabelle, « Bilan médical », *50 ans de combat, pour guérir demain*, mars 2015, p. 7.
- ENSIGN Laura-M. *et al.* « Des particules à l'assaut des mucus », *Biofutur*, n° 335, septembre 2012, p.10.
- EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY (ECFS), *Essais cliniques en mucoviscidose. Information pour les patients*, Louvain, ECFS-CTN, mai 2011.
- FEINGOLD Josué *et al.* « Fréquence de la fibrose kystique du pancréas en France », *Annales de génétique*, n° 17, 1974, p. 257-259.
- FEREC Claude, « 20 ans de recherche au CHRU de Brest », *En Vies – Le magazine du CHRU de Brest*, n° 9, mai 2017.
- FEREC Claude, « Mucoviscidose et génétique : du dépistage aux thérapies ciblées », *montage PPT pour les JFM de Lyon*, 2018, 52 pages
- FEREC Claude, « Percée thérapeutique contre la mucoviscidose », *Le Monde*, 11 novembre 2019.
- FOUCAUD Pierre, Lettre aux délégués territoriaux et responsables de CRCM, 30 avril 2019.
- FOUCAUD Pierre, DURIEU Isabelle, « Regards croisés sur la mucoviscidose de demain », *Vaincre*, n° 165, juillet 2020, p. 7.
- FOUCHARD Aude, *La prise en charge de la mucoviscidose chez l'adulte*, thèse de doctorat en pharmacie sous la direction de Josette LOUCHANI, Université de Caen, 2008.
- FREYNET Delphine, VIVANT Marion, *Enquête sur l'utilisation des huiles essentielles chez les patients atteints de mucoviscidose : une approche quantitative et qualitative*, Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, sous la direction de SOUARD Florence, Université Grenoble-Alpes, 20 février 2020.
- GAUTRIN Blandine, *Un bisou sur ta peau salée*, Le Faouët, Liv'Editions, 2015.
- GUERIN Pierre, « Présentation de Cap 2020 », *Vaincre*, n° 156, mars 2018, p. 10.
- HEIJERMAN Harry G.-M *et al.*, « Outcomes better with triple therapy in cystic fibrosis with F508del mutation », *Lancet*, n° 6736, novembre 2019.
- HEIJERMAN Harry G.-M., MCKONE Edward-F., TULLIS Elizabeth *et al.*, « Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial », *The Lancet*, vol. 394, n° 10212, novembre 2019, p. 1940-1948.
- HEUCHEL Johann, *Je vous ai tous aimés. Vivre et mourir à vingt ans*, Paris, Seuil, 1998.
- HOLGUIN Fernando, « Triple CFTR modulator therapy for cystic fibrosis », *New England Journal of Medicine*, n° 379, octobre 2018, p. 1671-1672.

INED-VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, *Rapport sur la situation de la mucoviscidose 2002-2003*, Paris, 2005.

IRON A., « Génétique de la mucoviscidose. Hétérogénéité clinique et génétique », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 22, n° 3, juin 2005, p. 515-517.

JIANG Kevin, « New lung cell type discovered: a previously unknown airway cell type may be a key to efforts to cure cystic fibrosis », *News and Research*, août 2018.

JOUANNET Pierre, « Une prise en charge plus adaptée aux patients atteints de mucoviscidose bénéficierait à tous les projets parentaux », *Vaincre*, n° 161, juillet 2019, p. 34.

KIRSZENBAUM Maya., *Recommandations de l'ECFS en santé mentale (étude TIDES-2011)*, Lyon, Journées Francophones de la Mucoviscidose, 2018 [projection PPT en ligne] <https://mucocftr.fr/downloads/congres/JFM2018/Maya_KIRXZENBAUM/Les_recommandations_de_IECFS.pdf>

KNOTTS Rita-M. *et al.* « Cystic fibrosis is associated with an increased risk of Barrett's esophagus », *Journal of Cystic Fibrosis*, novembre 2018.

KOSHLAND Daniel-E., « The Cystic Fibrosis Gene Story », *Science*, vol. 245, n° 4922, 8 septembre 1989, p. 1029.

LAFOND Jean, « Rapport d'orientation annuel », *Vaincre la Mucoviscidose*, 2008, p. 7.

LAFOND Jean, *50 ans de combat. Pour guérir demain*, pages « Qualité de vie », 2015, p. 9.

LAREDO Philippe, KAHANE Bernard., « Politique de recherche et choix organisationnels de l'AFLM – Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose », Paris, *Sciences Sociales et Santé*, n°16, 1998, p. 97-126.

LEBECQUE Patrick, BARAN Daniel, *Mucoviscidose. La maladie, le traitement, les perspectives*, Louvain-la-Neuve, Bruylant Academia, 2002.

MCKAULEY Katherine-B. *et al.* « Efficient Derivation of Functional Human Airway Epithelium from Pluripotent Stem Cells via Temporal Regulation of Wnt Signaling », *Cell Stem Cell*, vol. 20, n° 6, juin 2017, p. 844-857.

MCKONE Edward *et al.* « Long-term safety and efficacy of Ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the G551D mutation: a phase 3, open-label extension study », *Lancet Respiratory Medicine*, vol. 2, n° 11, novembre 2014, p. 902-910.

MAETZ Jessica, *Moins de souffle, plus de vie, mon combat contre la mucoviscidose*, publié à compte d'auteur, 2014.

MARX Jean-L., « The Cystic Fibrosis Gene is found », *Science*, vol. 245, n° 4922, 1^{er} septembre 1989, p.923.

MIDDLETON Peter-G., MALL Marcus-A *et al.* pour l'équipe de recherche VX17-445-102, « Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele », *New England Journal of Medicine*, n° 381, novembre 2019, p. 1809-1819.

MONTORO Daniel-T *et al.* « A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes », *Nature*, n° 560, 2018, p. 319–324.

MUNCK Anne, SERMET-GAUDELUS Isabelle *et al.* « European cystic fibrosis standards of care, best practice guidelines », *Journal of Cystic Fibrosis*, n° 13, 2014, p. 23-42.

NICCUM David-E., BILLINGS Joanne-L., DUNITZ Jordan-M *et al.* « Colonoscopic screening shows increased early incidence and progression of adenomas in cystic fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis*, n° 15, juillet 2016, p. 548-553.

PAGES Jean-Christophe, « Dossier CRISPR-Cas9, du mythe à la réalité », *Vaincre*, n° 154, septembre 2017, p. 11-19.

PELLEN Nadine, BELLIS Gil, RAULT Gilles *et al.* « Genealogical contribution to the understanding of the spreading processes of CFTR mutations: Case study of three mutations in Brittany », Brest, *poster présenté au congrès de l'ECFS*, juin 2009.

PELLEN Nadine, *La mucoviscidose en héritage*, Éditions de l'INED, 2015.

PLASSCHAERT Lindsey-W *et al.* « A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte », *Nature*, n° 560, août 2018, p. 377-381.

RAVILLY Sophie, « Les sessions consacrées à la prise en charge thérapeutique », *Vaincre*, N°122, août 2009, p. 34.

REGARD Lucile, BURGEL Pierre-Régis *et al.* « Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique », *Revue de Pneumologie Clinique*, n° 707, septembre 2018, p. 1-13.

ROSIER Florence., « Mucoviscidose : 50 ans de progrès » et « Les traitements sortent de l'enfance », *Le Monde*, 5 janvier 2015.

SAWICKI Gregory-S., MCKONE Edward-F. *et al.* « Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data », *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 7, n° 192, 2015, p.836-842.

SCOTET Virginie, *Epidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Bretagne*, thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé (dir. Claude FEREC), soutenue à Brest en 2001.

SERMET-GAUDELUS Isabelle, « Des modèles pour tester les molécules en laboratoire », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 22.

SOUARD Florence, *Enquête anthropologique sur l'usage des huiles essentielles par les patients atteints de mucoviscidose : une approche quantitative et qualitative*, Université Grenoble-Alpes.

SMYTH Alan, « European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines », vol. 13, supplement 1, *Journal of Cystic Fibrosis*, mai 2014, p. 23-42.

VAILLY Joëlle, « Une politique de santé ‘a priori’. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en Bretagne », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 22, n° 4, 2004, p. 52.

VERSTAVEL Geoffrey, *Parce que la vie est belle*, publié à compte d’auteur, 2014.

VIVIESCAS Alejandra, « Kalydeco shows long-term efficacy in CF patients in real-world setting », *Cystic Fibrosis News Today*, 18 juin 2019.

WAINRIGHT Claire, DAVIES Jane-C., BOYLE Michael-P., « Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR* », *New England Journal of Medicine*, mai 2015, p. 220-231.

1.2 Documentation associative (par ordre chronologique)

VLM, Livre Blanc « Prospectives – 60 propositions 2005-2010 », Paris, Département Communication, 2005.

VLM, *PMA – Dis, comment on fait les bébés ?*, Paris, brochure associative, 2006.

VLM, *La kinésithérapie*, Paris, brochure associative, 2008.

VLM, *Le guide de l’assistance médicale à la procréation – Dis-moi comment on fait les bébés quand on a la mucoviscidose ?*, Paris, brochure associative, 2009.

VLM, *Souffle 2015, plan d’actions prioritaires 2011-2015, agir ensemble pour vaincre*, Paris, brochure associative, 2011.

VLM, *Eclairage éthique sur le désir d’enfant*, Paris, brochure associative, décembre 2012.

VLM, *Focus 2013*, flyer grand public, 8 micro-pages. VLM, *Rapports annuels des années 2013 à 2019*.

VLM, *Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données, années 2015 à 2019*.

VLM, *50 ans de combat pour guérir demain. Plaquette du cinquantenaire*, brochure associative, février-mars 2015.

VLM, *Soutien psychologique et Mucoviscidose. Repères pratiques*, brochure associative, juillet 2015.

VLM (Département qualité de vie), « Le comité d'éthique de Vaincre la Mucoviscidose a vu le jour », *Vaincre*, n° 149, juin 2016, p.10.

VLM, Dossier « On ne naît pas parent, on le devient », *La Lettre aux Adultes*, n° 69, hiver 2016, p. 7-40.

VLM (Département qualité de vie), « Un comité d'éthique actif », *Vaincre*, n° 152, mars 2017, p. 33.

VLM, Dossier « Les médecines complémentaires », *La Lettre aux Adultes*, n° 71, été 2017, p. 5-29.

VLM, (Département qualité de vie), « Procréation. Une étude sur les projets parentaux », *Vaincre*, n° 155, décembre 2017, p. 36.

VLM (Département qualité de vie), « Vaincre la Mucoviscidose investit les débats sur la bioéthique », *Vaincre*, n° 156, mai 2018, p. 32-33.

VLM (Département médical), « Médecines douces - Quelle place pour l'ostéopathie ? », *Vaincre*, n° 157, juin-août 2018, p. 26-27.

VLM (Département Qualité de Vie), « La bioéthique en débats aux JFM », *Vaincre*, n° 157, août 2018, p.30.

VLM (Département recherche), « Résultats des nouvelles trithérapies amplificatrices », *Vaincre*, n° 158, septembre 2018, p. 24.

VLM (Groupe Ressources Patients et Proches pour la Recherche), *Etudes cliniques : des réponses à vos questions*, brochure associative, 2019

VLM, Dossier « Action de plaidoyer pour le financement des CRCM », avril 2019.

VLM, Actes de la journée SHS et mucoviscidose, Nanterre, juin 2019.

VLM, « Dossier Gène CFTR. 30 ans de découvertes », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 12-22.

VLM (Département recherche), « Appel à projets 2019 : des partenaires qui donnent du souffle à la recherche ! », *Vaincre*, n° 163, janvier 2020, p. 24.

VLM (Département recherche), « Essai d'évaluation de l'efficacité de Kaftrio® chez les patients de 12 ans et plus, porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale » », juillet-août 2020, document ayant servi à l'établissement de l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS : *Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – KAFTRIO 75mg, 50mg, 100mg, comprimé pelliculé – Première évaluation*, 18 novembre 2020.

1.3 Textes officiels

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite « loi Huriet ». JORF du 22 décembre 1988.

Directive 2001/20/CE du Parlement Européen relative à l'application de bonnes pratiques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, 4 avril 2001.

Circulaire n° DHOS/O1/DGS/SD5/2001/502 du 22 octobre 2001, relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose, Paris, 2001.

Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale. JORF n° 0143 du 22 juin 2013.

Décret n° 2014-1505 du 12 décembre 2014 relatif à la formation en ostéopathie. JORF n° 0289 du 14 décembre 2014.

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, art. L.1233-1 et L.1242-1.

1.4 Témoignages de patients :

HERBE Ulrich, « Dossier : les médecines complémentaires », témoignage sur les huiles essentielles, *La Lettre aux Adultes*, n° 71, été 2017, p. 17.

Nadège (patiente), « Atelier PMA : comment j'ai choisi l'adoption », *La Lettre aux Adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 14-15.

Noële (patiente), « Cancer et mucoviscidose : y a-t-il un lien ? », *La Lettre aux Adultes*, n° 73, été 2018, p. 15.

POUCH Germain, « Maintenant, je suis prêt », *La Lettre aux Adultes*, n° 75, automne 2019, p. 6.

Thierry (patient), « Mon expérience en tant que patient référent Phare-M pour le CRCM Adultes de Bordeaux », *La Lettre aux Adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 6.

2. ASSOCIATIONS DE PATIENTS

2.1 Ouvrages et revues

ACADEMIE DES SCIENCES, « Table ronde : malades, usagers et acteurs de la recherche participative », *Partage des savoirs et perspectives de recherche dans le cadre de la 7^{ème} rencontre nationale 'Recherche et associations de malades'*, 9 décembre 2017.

ADELL Nicolas, *Anthropologie des savoirs*, Armand Colin, Paris, 2011.

AFM-TELETHON, *60 ans de combat qui ont tout changé*, Evry, 7 décembre 2018, page de présentation.

AKRICH Madeleine, MEADEL Cécile, RABEHARISOA Vololona, *Se mobiliser pour la santé : des associations témoignent*, Paris, Éd. Mines Paris Tech, 2009.

AKRICH Madeleine, RABEHARISOA Vololona, « L'expertise profane dans les associations de patients, un outil de démocratie sanitaire ? », *Santé Publique*, vol. 24, n° 1, 2012, p. 69-74.

ANDREE-VERT Joëlle « Patient et professionnel de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée », *Rapport à la Haute Autorité de Santé (HAS)*, octobre 2013.

ANTHONY William-A. « Recovery from mental illness », *Psychosocial Rehabilitation Journal*, n° 16, 1993, p. 11-23.

ARNAUD Pascal, *Créer et gérer une association*, Levallois-Perret, Editions StudyramaPro, 2019.

ASSOCIATION EUROPEENNE DES CENTRES D'ETHIQUE MEDICALE (AECM), *Dossier : A la recherche des contours de l'autonomie et du champ de la liberté dans la relation médecin-malade* », Paris, Cerf, 1992.

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE (AFRT), *Le patient, acteur de la recherche biomédicale. Colloque AFRT organisé par la Maison de la Chimie le 17 mars 1999*, Montrouge, Editions John Libbey Eurotext, « collection Congrès et Colloques », 1999.

ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE (AMM), *Déclaration de Tokyo, directives à l'intention des médecins en ce qui concerne la torture et autres peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants en relation avec la détention ou l'emprisonnement*, 29^{ème} assemblée, 1975.

BACQUE Marie-Hélène, BIEWENER Carole, « *L'empowerment, une pratique émancipatrice* », Paris, éditions La Découverte, coll. Sciences- Humaines/Politique et Société, 2013.

BAIL Jean-Noël, *Le patient a-t-il pris le pouvoir ? Journées d'Economie de la Santé*, Paris, John Libbey Eurotext, 2009.

BALEZ Eric, BLOCH Hélène, *Patient expert, mon témoignage face à la maladie chronique*, Odile Jacob, 2015.

BANQUE MONDIALE, *Empowering people by transforming institutions*, Social development Department, Washington, The World Bank, 2005.

BARBOT Janine. « Science, marché et compassion : l'intervention des associations de lutte contre le sida dans la circulation de nouvelles molécules », *Sciences sociales et santé*, vol. 16, n°3, 1998, p. 67-93.

BARRAL Catherine *et al*, *Naissance et développement du mouvement de lutte contre les maladies neuromusculaires en France (1958-1982)*, Convention AFM/CTNERHI, 1991.

BARRAL Catherine, PATERSON Florence. « L'Association Française contre les Myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative de la maladie », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 12, n°2, 1994, p. 98.

BARRIER Philippe, « Les ambiguïtés du patient-expert », *Médecine des Maladies Métaboliques*, n° 10, juin 2016, p. 348-352.

BLANC Yannick., préfet du Vaucluse, « Les idées neuves des associations : nous défendons la création de communautés d'actions », *La Croix*, n° 40369, 18 décembre 2015, p. 3.

BOUCAND Marie-Hélène, *Une approche éthique des maladies rares d'origine génétique, enjeux de reconnaissance et de compétence*, Érès Poche, 2018.

BRAUN Serge, « Demande d'AMM : le doute ne profite pas aux malades », *Vaincre les Myopathies*, AFM-Téléthon, n° 178, 3^e trimestre 2016, p. 21.

BRAUN Serge, « Obligations réglementaires : une éducation mutuelle », *Vaincre les Myopathies*, AFM-Téléthon, n° 178, 3^e trimestre 2016, p. 26.

BREMOND Alain, CARRERE Marie-Odile, MOUMJID Nora, *La relation médecin-malade. Du consentement éclairé à la révélation des préférences*, Lyon, Université Jean-Moulin Lyon 3, coll. Enseignement de l'épistémologie et de l'éthique, 2005, p. 273-299.

BUBIEN Yann, *Droits et devoirs des patients : une dialectique en déséquilibre ?*, dans HIRSCH Emmanuel (dir.), *Éthique, médecine et société*, Paris, Vuibert, 2007, p. 487-495.

BUNGNER Martine, DEMAGNY Lise, FAURISSON François, *Associations de malades, regards de chercheurs*, Paris, Éd. CNRS-INSERM, 2014.

CABRAL Maria, MAMZER Marie-France, *Médecins, soignants, osons la littérature, un laboratoire virtuel pour la réflexion éthique*, Sipayat (Canada), 2019.

CALLON Michel, « La place des associations de malades : histoire et perspectives », *Réalités Familiales (UNAF)*, numéro spécial sur les maladies rares, n° 58 à 60, 2001, p. 76-78.

CALLON Michel, RABEHARISOA Vololona, DE POUVOURVILLE Gérard *et al.* « Les associations de malades : entre le marché, la science et la médecine », Paris, *Sciences Sociales et Santé*, 1998, p. 5-15.

CALLON Michel, RABEHARISOA Vololona, « L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'AFM », Paris, *Sciences Sociales et Santé*, n°16/3, 1998, p. 41-66.

CALLON Michel, LASCOUMES Pierre, BARTHE Yannick, *Agir dans un monde incertain, essai sur la démocratie technique*, coll. La couleur des idées, Paris, Seuil, 2001.

CANDAU Valérie, « L'obligation médicale d'information, modification de la relation médecin/patient », dans Thiel Marie-Jo (dir.), *Où va la médecine ? Sens des représentations et pratiques médicales*, Strasbourg, Presses Universitaires de Strasbourg, 2003, p. 82-83.

CARDIN Hélène, « Un ministre, une loi – La loi du 4 mars 2002 dite loi Kouchner », Paris, *Les Tribunes de la Santé*, Presses de Sciences-Po, n° 42, printemps 2014.

CARRICABURU Danièle, « L'association française des hémophiles face au danger de contamination par le virus du SIDA : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque », Paris, *Sciences Sociales et Santé*, n°11, 1993, p. 55-81.

CARTON Laurence, « La richesse de l'expertise patient associative », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

CHABROL Arlette, « Associations de patients, les nouveaux partenaires de la santé », Paris, *Bulletin du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)*, 1999, p. 10-12.

CHAGNON Véronique, DALLAIRE Clémence, ESPINASSE Catherine, HEURGON Edith, *Prendre soin : savoir, pratiques, nouvelles perspectives*, Hermann Editeurs, 2013.

CHARON Rita, « Literature and medicine, origins and destinies », *Academic Medicine*, n° 75, janvier 2000, p. 23

CHARON Rita, « What to do with stories, the sciences of narrative medicine », *Official Publication of The College of Canadian Family Physician*, 2007, n° 53, p. 1265-1267.

CNRS, *Impact de l'intervention de l'AFM sur la stratégie du département Sciences de la vie du CNRS – Cahier de la direction, de l'évaluation et des audits*, Paris, Éditions du CNRS, 2000.

COLAS Claude, « Le patient-ressource, la patient-aidant ou tutoriel... Qui est-il ?... », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 9, n° 6, 2015, p. 575-578.

COLLECTIF, « Le débat sur les nanotechnologies mais sans les citoyens », *Reporterre, le quotidien de l'écologie*, décembre 2009.

COLLECTIF, *Charte des sciences et recherches participatives en France, accompagner, soutenir et promouvoir les collaborations entre acteurs de la recherche scientifique et de la société civile*, 20 mars 2017.

COMPAGNON Claire, CUILLERE J.C. et al. « Les malades prennent la parole. Livre Blanc des premiers Etats Généraux du cancer », Paris, Ramsay, 1999.

COMPAGNON Claire, SANNIE Thomas, *L'hôpital, un monde sans pitié*, L'Editeur, 2016

COURET Florence « Editorial », *La Croix*, n° 40369, 18 décembre 2015, p. 1.

COUSTERE Olivier, « La place des associations de patients en transplantation », *Le Courrier de la Transplantation*, vol. IV, n° 4, décembre 2004, p. 223-226.

CREDIT MUTUEL, Site Internet « Associathèque », base de connaissances associatives, mai 2018. [En ligne] <https://www.associatheque.fr/fr>

DARCOVICH Nancy, HASAN Abrar et al, *La littératie à l'ère de l'information – Rapport final de l'enquête internationale sur la littératie des adultes*, Editions de l'OCDE (Statistique Canada), Paris, 2013.

DAVID Valérie, RAVILLY Sophie, « Education Thérapeutique du Patient dans la mucoviscidose : quelles compétences pour le patient ? Présentation du référentiel de compétences adulte-enfant », Paris, *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 24, n° 1, 2007, p. 57-62.

DE CARLI Paola, « Malades, usagers et acteurs de la recherche participative », *Bulletin de l'Académie des Sciences*, 2017.

DEMONTY Bernard, *Associations de malades ou liées à une maladie. Collecte et analyse des données sur le web et par courrier*, Paris, CSI-Ecole des Mines, 1998.

DOUILLET Cyril, « Quand le malade devient expert », *Ombres et Lumière (OCH)*, n° 207, 2015, p. 32-33

DRESSER Rebecca, *When science offers salvation. Patient advocacy and ethics*, Oxford, Oxford University Press, 2001.

DREYFUSS Didier et al. *Des patients tout-puissants ? (Journée d'Ethique Médicale Maurice Rabin)*, Cachan, Médecine/Sciences Publications, 2006.

DUGUET Alexandre. « Quand des patients donnent des cours aux étudiants en médecine », dans BIENVAULT Pierre., *La Croix*, février 2014.

DUMIT Joseph, « Is it me or my brain? Depression and neuroscientific facts », *Journal of Medical Humanities*, n°24, 2003, p. 35-47.

DURIEU Isabelle, « Dossier Patients et médecins : décidons ensemble ! », *Vaincre*, n° 155, décembre 2017, p. 23.

DURIEU Isabelle « La décision médicale partagée : continuer à faire bouger les lignes ! », *Vaincre*, n° 155, décembre 2017, p. 25.

EPSTEIN Steven. *Impure Science Aids, activism and the politics of knowledge*, University of California Press Berkeley, 1996.

EUROPEAN GROUP ON ETHICS IN SCIENCE AND NEW TECHNOLOGIES TO THE EUROPEAN COMMISSION (EGE), *Opinion n° 29: The ethical implications of new health technologies and citizen participation*, Luxembourg, Publications of the European Union, 2016

FAINZANG Sylvie., *La relation médecins-malades : information et mensonge*, Paris, PUF, coll. Ethnologies, 2006.

FLORA Luigi., *Le patient formateur auprès des étudiants en médecine*, Paris, Maîtrise en droit de la santé, Université Paris VIII, 2007.

FLORA Luigi, « Le concept du patient formateur auprès des étudiants en médecine : un modèle effectif », *Revue Générale de Droit Médical*, numéro 34, 2010, p. 115-135.

FLORA Luigi, *Le patient formateur : nouveau métier de la santé ? Comment les savoirs expérientiels de l'ensemble des acteurs de santé peuvent relever les défis de nos systèmes de santé*, Sarrebruck, Presses Académiques Francophones, 2015, p. 403-412.

FRANÇOIS Jean-Baptiste, « Les bonnes idées des associations », *La Croix*, n° 40369, 18 décembre 2015, p. 1.

GARDIEN Eve, *L'accompagnement et le soutien par les pairs*, Grenoble, Presses Universitaires de Grenoble, 2017.

GEISSLER Jan, RYLL Bettina, UHLENHOPP Mary *et al.* « Improving patient involvement in medicines research and development: a practical road-map », *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 2017, 8 pages.

GHADI Véronique, FLORA Luigi, LEFEBVRE Henri, « Patient Knowledge in the health system in France: State of the Art », dans POMEY Marie-Pascale et DUMEZ Vincent (dir.), Nice, *Patient Knowledge: A Cornerstone for the Transformation of Care and Health Organizations*, octobre 2019.

GILIS Adeline, « Invitation à une journée de formation action de plaidoyer pour le financement des CRCM. Message aux délégués territoriaux », courrier du 5 juin 2019.

GILLIEROT Yves, *Les maladies rares, du diagnostic à la prise en charge*, Bruxelles, Mardaga, 2019.

GOLD Francis, « Éthique de la relation médecin-patient », dans *Repères et situations éthiques en médecine*, coll. Sciences humaines et sociales, Paris, Ellipses, 1996.

GRIMALDI André, « Patient-expert ou patient-ressource ? » *Correspondance en oncohématologie*, n° 4-5, 2014, p. 142.

GRIMALDI André, CAILLE Yvanie, TABUTEAU Didier, *et al.*, *Les maladies chroniques. Vers la 3^e médecine*, Odile Jacob, Paris, 2017.

GROSS Olivia, GAGNAYRE Rémi, « Hypothèse d'un modèle théorique du patient expert et de l'expertise du patient : processus d'élaboration », Québec, *Recherches Qualitatives*, hors-série n° 15, 2013, p. 147-165.

GROSS Olivia, RUELLE Yannick, SANNIE Thomas *et al.*, « Un département universitaire de médecine générale au défi de la démocratie en santé : la formation d'internes de médecine générale par des patients-enseignants », *Revue Française des Affaires Sociales*, avril 2017.

GUEULETTE Jean-Marie, « Le pouvoir de guérir. Une manière de dépasser l'opposition entre pouvoir médical et autonomie du patient ? », *Cahiers philosophiques*, n° 125, 2011, p. 80-88.

GUTHLEBEN Denis « Innover pour guérir », *Magazine VLM*, Evry, AFM-Téléthon, n° 179, 4^e trimestre 2016, p. 22-23.

GUTHLEBEN Denis, LE FAOU Odile, *Une course pour la vie. L'AFM et la recherche biologique et médicale*, Armand Colin, Paris, 2011.

HENTZ Jean-Gustave, « Les testaments de vie : que ma volonté de patient soit faite », dans THIEL Marie-Jo (dir.), *Où va la médecine ? Sens des représentations et pratiques médicales*, Strasbourg, Presses Universitaires de Strasbourg, 2003, p. 89-90.

HONNET Géraldine, « Obligations réglementaires, une éducation mutuelle », *Vaincre les Myopathies*, n° 178, 3^e trimestre 2016, p. 26.

HOULLIER François, *Les sciences participatives en France, état des lieux, bonnes pratiques et recommandations*, février 2016.

INSERM, « Relevé de décisions GRAM n° 45 », *Mission Associations Recherche & Société*, février, 17 juin 2016.

INSTITUT NATIONAL DE LA JEUNESSE ET DE L'ÉDUCATION POPULAIRE (Injep), « La France associative en mouvement », Paris, *Recherches et Solidarité*, 2017.

INSTITUT NATIONAL DE LA JEUNESSE ET DE L'ÉDUCATION POPULAIRE (INJEP), CREDOC, « Freins à l'engagement », *Baromètre DJEPVA sur la jeunesse*, 2017.

JOINER Thomas-E. « Contagious depression: existence, specificity to depressed symptoms, and the role of reassurance seeking », *Journal of personality and social psychology*, n° 67, 1994, p. 287.

JOUET Emmanuelle, FLORA Luigi, LAS VERGNAS Olivier, « Construction et reconnaissance des savoirs expérientiels des patients, note de synthèse », dans Jouet E., Flora L., *Usagers-experts, la part du savoir des malades dans le système de santé*, Université Paris 8, St-Denis, 2010, p. 15.

JUVEN Pierre-André, « Une codification controversée : Vaincre la Mucoviscidose et maîtriser la T2A – Quand une association de patients mobilise un savoir gestionnaire », La Plaine St-Denis, *Participation et Démocratie*, 2011, 17 pages.

KESSEL Joseph, *Avec les alcooliques anonymes*, Paris, Gallimard, 1965.

KHALIFA Niclas-O. « Les raisons d'être du patient-expert dans l'odontologie », *Lettre de Santé publique dentaire*, n° 4, 2009.

KREBS Marie-Odile, « L'expertise des patients en psychiatrie », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

LARDEUX Laurent « Les évolutions contemporaines de l'engagement des jeunes : fossilisation et fertilisation », dans AÏT-ALI Cédric et GURNADE Marie-Madeleine (dir.), *Jeunesses sans paroles, jeunesses en paroles*, L'Harmattan, 2016.

LAREDO Philippe, KAHANE Bernard « Politique de recherche et choix organisationnels de l'Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose », *Sciences sociales et santé*, vol.16, n° 3, 1998, p. 97-126.

LE COZ Pierre, *Petit traité de la décision médicale : un nouveau cheminement au service des patients*, Paris, Seuil, 2007.

LEONARD Christian, *Libérer et responsabiliser pour refonder la solidarité*, Louvain, Presses Universitaires de Louvain, 2015.

MARZANO Michela, *Je consens, donc je suis...* Paris, PUF, 2006, p. 75-128.

MATHIEU Yves, « Le projet européen CIMULACT », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

MATHIS Claude, « D'hier à demain ; l'évolution d'une association - Exemple de l'ADAPEI », dans Thiel Marie-Jo (dir.), *Les enjeux éthiques du handicap*, Strasbourg, Presses Universitaires de Strasbourg, coll. Chemins d'Ethique, 2014.

MERLE Raymond, « La place des patients dans le système de soins », *Diabète et Obésité*, vol. 14, n° 126, septembre 2019, p. 138.

MERLE Raymond, PEPIN Jean-Louis, PISON Christophe, « Rôle croissant des patients dans la démocratie sanitaire française », *Revue des Maladies Respiratoires*, janvier 2020.

MOREL Emilie, *Prise en charge de la mucoviscidose : quelle place pour l'éducation thérapeutique ?*, thèse de doctorat en pharmacie, sous la direction de Corinne FEUTRIER, Université de Lyon 1, 2013.

MORO-SIBILOT Denis, GIAJ LEVRA Matteo, MERLE Raymond, « Le patient acteur de son traitement », *Revue des Maladies Respiratoires*, n° 11, 2019.

MUSTAR Philippe, PENAN Hervé, « Mobilisation de la recherche par les associations de malades », dans DEMONTY Benoît., *Associations de malades ou liées à une maladie. Collecte et analyse des données sur le web et par courrier*, Paris, *Encyclopédie de l'Innovation*, CSI-Ecole des Mines, 1998, p. 597-612.

NALPAS Bertrand, « Dix ans de dialogue et de recherche communautaire », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

OCLOO Josephine, MATTHEWS Rachel, « From tokenism to empowerment: progressing patient and public involvement in healthcare improvement », *British Medical Journal Quality Safety*, n° 25, mars 2016, p. 626-632.

OLYMPIE Alain, « L'expertise des patients, support de l'éducation thérapeutique », *Partage des savoirs et perspectives de recherche*, Paris, Actes de la 7^{ème} rencontre nationale recherche et associations de malades, 9 décembre 2017.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS), « Pourquoi l'engagement des patients est-il devenu une priorité ? », *Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients (édition multi-professionnelle)*, 2015.

PATERSON Florence, BARRAL Catherine, « L'association française contre les myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative de la maladie », Paris, *Sciences sociales et santé*, n° 12, 1994, p. 79-111.

PIERRON Jean-Philippe, « Une nouvelle figure du patient ? Les transformations contemporaines de la relation de soins », Paris, *Sciences Sociales et Santé*, CNRS, 2007, p. 43-65.

PIERRON Jean-Philippe, *Vulnérabilité pour une philosophie du soin*, Paris, PUF, 2010.

PIVETEAU Denis, *Zéro sans solution – Le devoir collectif de permettre un parcours de vie sans rupture, pour les personnes en situation de handicap et pour leurs proches*, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 2014.

POMEY Marie-Pascale, FLORA Luigi, JOUET Emmanuelle *et al*, « Le ' Montréal model ' : enjeux du partenariat relationnel entre patients et professionnels de santé », *Santé publique*, n° 2015/S1, 2015, p.41-50

PREVOST Benoît, « Lève-toi et marche! Les injonctions de l'empowerment », *Economie et Institutions*, n° 14, 2010.

RABEHARISOA Vololona, CALLON Michel, « L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'AFM », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 16, n°3, Paris, 1998, p. 41-64.

RABEHARISOA Vololona, CALLON Michel, *Le pouvoir des malades : l'AFM et la recherche*, Paris, Presses de l'Ecole des Mines, 1999.

RABEHARISOA Vololona, CALLON Michel, « Les associations de malades et la recherche », *Cachan, Médecine/Sciences*, 16/2000, p. 945-949 et 1225-1231.

RABEHARISOA Vololona, CALLON Michel, « L'engagement des associations de malades dans la recherche », Paris, *Revue Internationale des Sciences Sociales*, Éd. ERES, n°171, 2002, p. 65-73.

RABEHARISOA Vololona, « Mobilisation de la recherche par les associations de malades », dans P. MUSTAR et H. PENAN, *Encyclopédie de l'Innovation* », Paris-Economica, p.599.

ROSMAN Sophia., « Entre engagement militant et efficacité professionnelle : naissance et développement d'une association d'aide aux malades du SIDA » Paris, *Sciences Sociales et Santé*, vol. 12, n° 2, 1994, p. 113-139.

SCHAFFAR Laurence, « Associations, fondations et recherche publique », dans ESTERLE Alain, SCHAFFAR Laurence et al. *Organisation de la recherche et conformisme scientifique*, Paris, PUF, 1994, p. 183-210.

SIMON Jean-Luc, AUDOUARD Nathalie, CHEREQUE François *et al.* « Après les États-Généraux du travail social, rapport d'expériences pour les droits de l'homme dans le champ de l'invalidité », Toulouse, *Vie Sociale*, n° 13, éditions ERES, 2016.

SIMSON Rosemary-Graham, « Relationships between self-help health organizations and professional health care providers », *Health and Social Care in the Community*, 4, 6, 1996, p. 359.

SMILES Samuel, *Self Help, with illustrations of conduct and perseverance*, John Murray Edition, Londres, 1897.

SOLHDIU Katrin, *L'épreuve du savoir – Propositions pour une écologie du diagnostic*, Editions Ding Ding Dong/Presses du Réel, Rennes, 2015.

SPIRE Bernard, « Santé et nouveaux défis », session n° 4, *Instituts Thématiques de l'INSERM*, juin 2014.

STACEY Dawn, BOLAND Laura, « La littératie en santé dans la pratique clinique et en recherche », *Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie*, vol. 26, n° 4, 2016, p. 362-364.

STIKER Henri-Jacques, *Corps infirmes et sociétés*, Aubier, Paris, 1982.

THIENNOT-HERMENT Laurence, « Demain : produire en quantité industrielle les biothérapies innovantes et vendre au juste prix et maîtrisé », *Vaincre les Myopathies*, n° 178, 3^e trimestre 2016, p. 27.

TRAUTMANN Franz. *Dutch experiences with AIDES prevention by drug users for drug users*, National Comitee on AIDS control, 8^e International Conference on AIDS, 1995.

TRONTO Joan, *Un monde vulnérable. Pour une politique du care*, Editions La Découverte, Paris, 2009.

TOURETTE-TURGIS Catherine, *L'éducation thérapeutique du patient, la maladie comme occasion d'apprentissage*, De Boeck, Louvain-la-Neuve, 2016.

VALLUY Jérôme, Des recherches en SHS sur la démocratie technique... à la formation d'ingénieurs-médiateurs dans une société numérique, Cahiers COSTECH, n° 1, 2017.

VANIER Marie-Claude, DUMEZ Vincent, BRAULT Isabelle et al. *Partners in Interprofessional Education: Integrating Patients-as-Trainers. Engaging Patients, Families and Communities to Link Interprofessional Practice and Education*, Montréal, Proceedings of the Josiah Macy Jr Foundation Conference, avril 2014.

VEGA Anne, *Soignants/Soignés, pour une approche anthropologique des soins infirmiers*, Bruxelles, De Boeck, coll. Savoirs et Santé, 2^e édition, 2012.

VERSPIEREN Patrick, « Liberté, autonomie et responsabilité du malade face à la recherche médicale », Paris, *Cahiers Laennec*, spécial « éthique médicale », n° 3-4, 1983.

VERSPIEREN Patrick, « Relation médecin-malade », Paris, *Revue d'éthique et de théologie morale – Le Supplément*, n° 192, Cerf, 1995

VERSPIEREN Patrick, « Les relations médecins/malades : du paternalisme compassionnel vers l'autodétermination du patient », dans THIEL Marie-Jo (dir.), *Où va la médecine ? Sens des représentations et pratiques médicales*, Strasbourg, Presses Universitaires de Strasbourg, 2003.

VINCENT Gilbert, *Associations et institutions – Les formes élémentaires de la solidarité*, Strasbourg, Presses Universitaires de Strasbourg, coll. Essais, 2014.

WEBER Jean-Christophe, « Evolutions de la relation médecin-malade », dans THIEL Marie-Jo (dir.), *Où va la médecine ? Sens des représentations et pratiques médicales*, Strasbourg, Presses Universitaires de Strasbourg, 2003, p. 23-38.

WINANCE Myriam, « Handicap et normalisation, analyse des transformations du rapport à la norme dans les institutions et les interactions », Paris, *Politix*, vol. 17, n°66, 2004.

WINCKLER Martin, Viviana Salomé, *Les droits des patients*, Paris, Fleurus, coll. Soigner, 2007.

WORMS Frédéric, « Le soin comme orientation éthique et politique dans le moment présent », dans CHAGNON Véronique (dir.), *Prendre soin : savoir, pratiques, nouvelles perspectives*, Hermann Editeurs, 2013.

2.2 Documentation associative (par ordre chronologique)

VLM, Département Qualité de Vie, « Audition de Vaincre la Mucoviscidose au CCNE », *Vaincre*, n° 157, juin 2018, p. 31.

VLM, Département Recherche, « Le patient : sujet et acteur de la Conférence européenne organisée par l'ECFS », *Vaincre*, n° 162, octobre 2019, p. 26.

VLM, Règlement Intérieur de l'association, articles n° 6 et n° 20.

2.3 Textes officiels

2.3.1 Textes de lois

Loi du 1^{er} juillet 1901 relative au contrat d'association. JORF du 2 juillet 1901.

Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite loi Kouchner, 119 pages. JORF du 5 mars 2002.

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JORF du 11 août 2004.

Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. JORF n° 36 du 12 février 2005, texte n° 1.

Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative au patient, à la santé et aux territoires (dite loi HPST). JORF n° 0167 du 22 juillet 2009, texte n° 1.

Loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche. JORF n° 0169 du 23 juillet 2013.

Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016, portant modernisation du système de santé, et arrêté du 17 mars 2016 fixant le cahier des charges national relatif aux projets pilote d'accompagnement à l'autonomie en santé. JORF n° 0022 du 27 janvier 2016.

Loi n° 2017-86 du 27 janvier 2017, relative à l'égalité et à la citoyenneté, dite « Loi LEC ». JORF du 28 janvier 2017.

Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé. JORF n° 0172 du 26 juillet 2019.

2.3.2 Décrets, arrêtés et rapports ministériels :

Décret du 16 août 1901 pris pour l'exécution de la loi du 1^{er} juillet 1901 relative au contrat d'association. JORF du 2 juillet 1901.

Décret n° 2005-300 du 31 mars 2005 relatif à l'agrément des associations représentant les usagers dans les instances hospitalières ou de santé publique. JORF du 1^{er} avril 2005, art. 1.

MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS, *Rapport annuel du Comité de suivi 2008*, mai 2009.

Décret n° 2010-348 du 31 mars 2010, relatif à la conférence régionale de la santé et de l'autonomie, art. 1. JORF n° 0077 du 1^{er} avril 2010.

Arrêté du 2 août 2010 portant sur l'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. JORF n° 0178 du 4 août 2010.

Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges d'un programme d'éducation thérapeutique du patient, et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement, modifiant l'arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient.

Décret n° 2017-1866 du 29 décembre 2017 portant définition de la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022. JORF n° 0305 du 31 décembre 2017.

MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE, *Rapport des modes de financement et de régulation, vers un modèle de paiement combiné*, 29 janvier 2019.

Décret n° 2020-229 du 9 mars 2020 relatif au projet territorial de santé. JORF n° 0060 du 11 mars 2020.

2.3.3 Plans de santé publique

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS (AP-HP), *Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, 2007-2011*, Rapport annuel du comité de suivi 2008, paru en mai 2009.

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE (HCSP), *Evaluation du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, 2007-2011*, 133 pages, mai 2013.

HAUTE AUTORITE DE LA SANTE (HAS), *Le patient traceur en établissement de santé. Méthode d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (Guide méthodologique)*, novembre 2014.

DIRECTION GENERALE DE L'OFFRE DE SOINS (DGOS), Note DGOS/DIR/DGRI/2018/218 du 19 septembre 2018 relative aux filières de santé, aux centres de référence et aux plateformes d'expertise dédiées aux maladies.

2.3.4 Code de la Santé Publique

Article D.1432-28 : Composition de la conférence régionale de santé et de l'autonomie.

Article D.1432-34 : Organisation des travaux de la conférence de santé et de l'autonomie.

Article L.1110-11 : Droits de la personne et place des associations de bénévoles.

Article L.1112-5 : Associations de bénévoles accueillies dans les établissements de santé.

Article L.1114-1 : Participation des usagers au fonctionnement du système de santé.

Article L.1114-2 : Droits des associations agréées au recours à l'action publique.

Article L.1114-3 : Congé de représentation des salariés membres d'une association agréée.

Article L.1123-2 : Comités de protection des personnes et autorité compétente.

Article L.1142-22 : Protection des personnes et indemnisation des victimes via l'ONIAM, modifié par l'ordonnance n° 2018-20 du 17 janvier 2018, art. 4.

Article L.1162-1 : Dispositions pénales quant aux programmes d'ETP sans autorisation.

Article R.1112-83 : Composition de la CRUQPC (Commission des relations avec les usagers et de la qualité de la prise en charge), modifié par le décret n° 2010-344 du 31 mars 2010, art. 2.

Articles R.1114-1 à 1114-17 : Conditions d'agrément pour la participation des usagers au fonctionnement du système de santé.

Article R.1123-4 : Composition des Comités de protection des personnes (CPP), modifié par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

Article R.1123-11 : Comités de protection des personnes en matière de recherche biomédicale, modifié par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

2.4 Témoignages de patients

CHANSARD Audrey « J'ai été modératrice et j'ai fait partie d'un jury », *Vaincre*, n° 157, juin août 2018, p. 24.

EMERY L. « Ne pas subir sa maladie », *La Lettre aux adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 26-27.

HERBE Ulrich « S'impliquer oui, mais hélas, comment témoigner de ma 'non-implication' en région ? », *La Lettre aux Adultes*, n° 70, automne 2016, p. 3-4.

3. LES TRANSPLANTATIONS, LA GREFFE PULMONAIRE.

3.1 Ouvrages et revues

ACTES DU COLLOQUE DU 6 FEVRIER 2010, « Le prélèvement d'organes sur personne décédée », Paris, *Revue Laennec*, n°4/2010, 2010.

ADJIMAN Louise, CHARGU Ahmed, « La PMA du côté des garçons greffés », *La Lettre aux Adultes*, n° 75, automne 2019, p. 9-15.

AGENCE DE LA BIOMEDECINE, *Rapports d'activité sur le prélèvement d'organes en vue de la greffe, Données générales et méthodes, chiffres-clés et leur contexte*, La Plaine-St-Denis, Service de Régulation et d'Appui Centre-Est et Réunion, rapports annuels, de 2002 à 2017.

AGENCE DE LA BIOMEDECINE, *Rapports d'activité sur la greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire*, La Plaine-St-Denis, Service de Régulation et d'Appui Centre-Est et Réunion, rapports annuels, de 2002 à 2016.

AGENCE DE LA BIOMEDECINE, *Résultats Nationaux de l'Auto-Évaluation 2007 sur l'activité de transplantation pulmonaire*, DMS, novembre 2009.

AGENCE DE LA BIOMEDECINE, « Tableau PCP18. Evolution de l'activité de greffe pulmonaire (données extraites de CRISTAL le 2 mars 2017) », *Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France*, 2016, p. 29-30.

ALIFANO Marco, « Dossier : la chirurgie pulmonaire, Les interventions chirurgicales sur le poumon », *La Lettre du Souffle*, Comité contre les Maladies respiratoires et Fondation du Souffle, novembre 2013.

ALLARD-RECOQUE Catherine, *La greffe pulmonaire dans la mucoviscidose*, thèse de doctorat en médecine sous la direction de Jean-François MORNEX, Université Lyon 1, 2002.

ANDRONIKOF Marc, *Transplantations d'organes et éthique chrétienne – L'éthique, la mort et le corps dans une perspective orthodoxe*, Suresnes, Editions de L'Ancre (Cerf), collection Arbre de Jessé, 1993.

APBG (ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE BIOLOGIE-GEOLOGIE) – EFG, *La greffe, un don pour une vie*, Lyon, document pédagogique pour l'Education Nationale, octobre 2001.

ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE Paris (AP-HP), « iTransplant : « l'intelligence artificielle au service de la transplantation d'organes pour une médecine de précision », [en ligne] <<http://fondationrechercheaphp.fr/itransplant/>>, (consulté le 21 février 2020).

AUBERT Jean-David, *10ème colloque de l'Escalade, Problèmes éthiques en transplantation pulmonaire*, Genève, Programme Lausanne-Genève de Transplantation Pulmonaire, décembre 2011.

AUBRY Martine, *Conférence de Presse à l'Etablissement Français des Greffes*, Paris, 22 juin 2000.

BALTZINGER Philippe, KESSLER Laurence *et al.* « Greffe combinée de poumon et d'îlots pancréatiques : une nouvelle alternative thérapeutique dans la mucoviscidose », *Diabetes and Metabolism*, vol. 41, n° S1, mars 2015, p. 31.

BASTIEN Olivier, « Anesthésie-réanimation chez un patient transplanté, 52^{ème} congrès d'anesthésie et de réanimation », *Les Essentiels*, 2010.

BASUALDO Carina, « Quel don pour la greffe d'organes ? », Paris, *Revue du MAUSS*, Editions La Découverte, 1/2010, n°35, 2010, p. 489-495.

BEAUFILS François, « Don d'organes et principe de solidarité », *Revue Laennec*, n° 4, 2010.

BENHAMED Malika-Amel et NAMER Izzie-Jacques, « L'utilisation de la métabolomique par spectroscopie RMN HRMAS dans l'évaluation de la qualité du greffon », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

BENKIMOUN Paul, « Le don, grande cause nationale 2009 », *Le Monde*, 9 décembre 2008.

BENOIT G. *Pratiques hospitalières et lois de bioéthique : perspective de révision des lois du 29 juillet 1994*, Paris, Doin, (Espace Ethique/APHP), 1999, chapitre « Prélèvements et transplantations », p. 125-128.

BIAUDET Julien, « Les patients greffés sont-ils malades ? », *Cahiers Philosophiques*, vol. 2, n° 125, 2011, pages 47 à 63.

BIENVAULT Pierre, « Don d'organes, un amendement qui suscite le débat », *La Croix*, 26 mars 2015.

BIENVAULT Pierre, « Des soignants face aux questions des familles sur le don d'organes », *La Croix*, 5 mai 2015, p.13.

BIENVAULT Pierre, « De fortes disparités régionales face au refus de dons », *La Croix*, 5 mai 2015, p. 14.

BIENVAULT Pierre, « Les greffes, jusqu'où ? », *Bioéthique, le grand débat*, Bayard-La Croix, 2019, p. 54-59.

BIODJEKIAN Ghislaine, « Effets psychologiques de la greffe d'organes », Lyon, *Lumière et Vie*, tome XLIV-5, décembre 1995.

BOILEAU Claire, « Ethnographie d'un prélèvement d'organes », dans BUNGENER Martine et WAISMAN Renée (dir.), *Greffes et produits humains*, Montrouge, *Sciences Sociales et Santé*, John Libbey Eurotext, vol. 15, n° 1, mars 1997, p. 21-34.

BOILEAU Claire, *Dans le dédale du don d'organes*, Paris, Editions des Archives Contemporaines, 2002.

BONDOLFI Alberto, « Ethique et greffe d'organes : quelques considérations », dans THIEL Marie-Jo (dir.), *Donner, recevoir un organe, droit, dû, devoir*, Strasbourg, Presses Universitaires de Strasbourg, 2009.

BONNETTE Pierre, « Autour de la greffe pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 65, avril 2013, p. 33-35.

BOSISIO Francesca, *La transplantation d'organes, entre rhétorique du don et vision biomédicale du corps*, Lausanne, thèse de doctorat en psychologie sous la direction de Marie SANTIAGO-DELEFOSSE et Lazare BENAROYO, Faculté des Sciences Sociales et Politiques de Lausanne, 2012.

BOSISIO Francesca, « Approche interdisciplinaire de la décision de don d'organes », Genève, *Revue Médicale Suisse*, 09/2013, p. 2249-2253, 2013.

BOTBOL Elie, *Ethique juive et transplantation d'organes*, Epinay-sur-Seine, L'Arche du Livre, 1993.

BOUCAUD Pascale : « Dons d'organes : aspects juridiques », Lyon, *Lumière et Vie*, tome XLIV-5, décembre 1995.

BOUCEK Mark-M., MASHBURN Christine, DUNN Susan-M. et al. « Pediatric heart transplantation after declaration of cardio-circulatory death », *The New England Journal of Medicine*, n° 359, 2008, p. 709-714.

BURGEL Pierre-Régis, KANAAN Reem, LEMONNIER Lydie, « Causes of death in French cystic fibrosis patients : the need for improvement in transplantation referral strategies ! », *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 2, n° 15, mars 2016, p. 204-212.

CABROL Christian, *Rapport au nom du groupe de travail sur les transplantations d'organes. Prélèvements d'organes sur donneur à cœur arrêté*, Paris, Académie Nationale de Médecine, 2007.

CAMBY Carine : « Don d'éléments du corps humain et gratuité », Paris, *Revue Politique et Parlementaire*, n° 1050, 1^{er} trimestre 2009.

CARVAIS Robert, SASPORTES Marilyne, *La greffe humaine : (in)certitudes éthiques, du don de soi à la tolérance de l'autre*, Paris, PUF, coll. Science, histoire et société, 2000.

CASAGRANDE Alice et DELIOT Catherine, *Questions éthiques autour du donneur vivant*, Paris, Editions Louis Pariente, 2005.

CHAPUIS Yves, « Le recours aux donneurs vivants en transplantation d'organes », *Rapport à l'Académie de Médecine*, 24 mars 2009.

CHARAF Eldine A., « Les prélèvements d'organes », Paris, *Revue de Droit Sanitaire et Social*, n° IV, 1978, p. 451.

CHAUVEAU Sophie, « L'épreuve du vivant : santé publique et marché depuis les années 1970 », Paris, *Le Mouvement Social*, Editions La Découverte, n° 229, 2009, p. 79-101.

CHAUVEAU Sophie, « La transplantation d'organes, notes de lecture », Paris, *Le Mouvement Social*, Editions La Découverte, n° 239, 2012.

CHAZALETTE Jean-Pierre, « 20 ans de vie, 20 ans de soins, à la sueur de nos fronts », *La Lettre aux Adultes*, n° 61, décembre 2009, p. 7.

CHNEIWEISS Hervé, *L'homme réparé. Espoirs, limites et enjeux de la médecine régénératrice*, Paris, Plon, 2012.

CINQUALBRE Jacques, *Greffe d'organes*, Paris, Masson, « collection Abrégés », 2004.

COLLECTIF, « Actes du colloque : le prélèvement d'organes sur personne décédée », Paris, *Revue Laennec*, n° 4, 2010.

COLOMB-JUNG Virginie, « La greffe dans tous ses états. Questions recueillies par les patients lors d'une rencontre annuelle », *La Lettre aux Adultes*, n° 68, été 2015, p. 7.

COUËTIL Jean-Paul, « Une intervention encore exceptionnelle en France », *Le Parisien*, 16 mars 2001.

DABBOUBI Najia, « Les indications à une retransplantation pulmonaire : une approche selon la méthode Delphi », Mémoire de maîtrise en médecine, Lausanne, décembre 2012.

DANION-GRILLIAT Anne, HENTZ Jean-Gustave, MEYER Nicolas *et al.* « Une jeune pousse sur un vieux tronc. A propos des sources d'informations des patients greffés », dans THIEL Marie-Jo (dir.), Strasbourg, *Donner, recevoir un organe, droit, dû, devoir*, Presses Universitaires de Strasbourg, 2009.

DANION-GRILLIAT Anne, « Un don est-il possible sans pression ? », dans THIEL Marie-Jo (dir.), Strasbourg, *Donner, recevoir un organe, droit, dû, devoir*, Presses Universitaires de Strasbourg, 2009.

DANNER-BOUCHER Isabelle, « Dossier La transplantation pulmonaire : une aventure hors du commun », *Vaincre*, n°139, décembre 2013, p. 16.

DANNER-BOUCHER Isabelle, « Faire 'ami-ami' avec le greffon, *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 23.

DANNER-BOUCHER Isabelle, DUFEU Nadine, « Vivre avec ses traitements après la greffe », 3^{èmes} *Journées Francophones de la Mucoviscidose*, Lyon, avril 2018, présentation PPT de 45 pages.

DAUTRICOURT Dominique, ULYSSE Jean, *La greffe, un don pour une vie*, Paris, APBG-Etablissement Français des Greffes, 2001.

DAVID Valérie, « Représentations des patients atteints de mucoviscidose, de leurs aidants et des médecins : freins ou motivations à la transplantation pulmonaire », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

DAVID Valérie et al, « Identification des besoins en éducation thérapeutique du patient transplanté pour mucoviscidose », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

DAVID Valérie, « Informer c'est bien, éduquer c'est mieux ! », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 19.

DAVID Valérie, PERRIN Amélie, « Atelier n° 5 - Informer sur la transplantation : Quand ? Comment ? », *Compte-Rendu des JFM de Rennes*, 2019.

DAVOUS Dominique (dir.), *Greffe de moelle osseuse en pédiatrie. Approches éthiques*, Paris, Editions de l'Espace Ethique AP-HP, 2002.

DEBS Christiane, « Promotion du don d'organes. Eléments de réflexion », dans THIEL Marie-Jo (dir.), Strasbourg, *Donner, recevoir un organe, droit, dû, devoir*, Presses Universitaires de Strasbourg, 2009.

DECHAMP-LE ROUX Catherine, « Débats autour de la transplantation d'organes », dans BUNGNER Martine, WAISMAN Renée (dir.), *Greffes et produits humains*, Montrouge, *Sciences Sociales et Santé*, John Libbey Eurotext, vol. 15, n°1, mars 1997, p. 99-128.

DEGOS Laurent et DAUSSET Jean, *Le don reçu : greffe d'organe et compatibilité*, Paris, Plon, 1990.

DEGOS Laurent, *Les greffes d'organes : un exposé pour comprendre, un essai pour réfléchir*, Paris, Flammarion, 1994.

DEMAISON Michel, « Un don qui sauve, une logique, une grâce », Lyon, *Lumière et Vie*, tome XLIV-5, décembre 1995.

DESCLOS Jean, *Greffes d'organes et solidarité*, Montréal, Médiaspaul, collection Interpellations, 2008.

DICKELE Anne-Marie, « Le don du vivant : questions pour le comité d'experts », Paris, *Revue Laennec*, 3/2010, 2010.

DORENT Richard, JASSERON Carine, « Nouveau système de répartition des greffons cardiaques », *Courrier de la Transplantation*, n° 1-2, juin 2019.

DREIER Jens-P. et al. « Terminal spreading depolarization and electrical silence in death of human cerebral cortex », *Annals of Neurology*, vol. 83, 2018, p. 295-310.

DROMER Claire, « Atelier : le patient greffé se sent-il guéri ? », *La Lettre aux Adultes*, n° 62, juillet 2010, p. 8.

DUMERY Sophie, LE ROUX Evelyne., « La greffe pulmonaire en 2010, le point », *Vaincre*, n° 126, août 2010, p. 16.

DURAND Guillaume et al, « Faisabilité et questionnement éthique de prélèvement d'organes et de tissus sur les donneurs de catégorie III de Maastricht », Paris, *Journal International de Bioéthique*, Editions ESKA, « collection Ethique Clinique », n° 4, vol. 25, 2014, p. 113-130.

DURAND DE BOUSINGEN Denis, « Transplantations d'organes en Europe : un plan pour plus de dons », *Le Quotidien du Médecin*, n° 8774, 20 mai 2010.

DURIEU Isabelle, « *Un patient transplanté 'reste' un patient 'muco'* », Paris, Journée Transplantation et Mucoviscidose, novembre 2016 [projection PPT].

EGAN Thomas-M., LAMBERT C.-Jake, WILCOX Benson-R. *et al.* « A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation », *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 52, n° 5, novembre 1991, p. 1113-1120.

EGAN Thomas-M., BUSTAMI Rami-T. *et al.* « Development of the new lung allocation system in the United States », *American Journal of Transplantation*, vol. 6, n° 5, 2006, p. 1212-1227.

ESCOFFIER-LAMBIOTTE Claudine, « A l'hôpital Foch de Suresnes, des chirurgiens français réussissent une "première" dans les greffes de poumons », *Le Monde*, 24 novembre 1989.

ETABLISSEMENT FRANÇAIS DES GREFFES (EFG), *Rapport d'activité sur le prélèvement d'organes en vue de la greffe*, Paris, rapport annuel de 1995 à 2004.

EVARD Patrick, KNOOP Christiane, « Mucoviscidose : la maladie, le traitement, les perspectives », Louvain-la-Neuve, *Transplantations*, Bruylant Academia, 2002.

FARCY-PAUTHE Raphaëlle, « Vécu de le greffe – Représentations psychique du greffon et du donneur chez des personnes transplantées pulmonaires », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

FARCY-PAUTHE Raphaëlle, « La transplantation pulmonaire, une aventure hors du commun », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 17.

FARCY-PAUTHE Raphaëlle, « L'inscription, le grand tournant », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 21.

FEDERATION FRANÇAISE DES ASSOCIATIONS DES GREFFES DU CŒUR ET DU POUMON, *La greffe vécue par les proches*, Paris, 2004.

FELLOUS Michèle, « Soi-même et un autre : l'identité paradoxale du greffé », *Cités 21*, Paris, Presses Universitaires de France, vol. 1, n° 21, 2005, p. 47-55.

FESCHLER Julien, FISCHLER Marc, SAGE Edouard *et al.* « Operating room extubation: a predictive factor for 1-year survival after double-lung transplantation », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 40, mai 2021, p. 334-342.

FINCK Aliza-K., YANIK Elizabeth-L., SAFAEIAN Maboobeh, *et al.* « Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis », *Journal of Cytic Fibrosis*, vol. 16, n° 1, janvier 1997, p. 91-97.

FOPPA Caterina., *Transplantation : par-delà le mythe du don*, Société suisse d'éthique médicale, Bâle, 1992.

FORTANIER Cécile, MANNOUI-CHAIEN Guénaëlle, MOATTI Jean-Paul, « De la greffe de moelle à la thérapie cellulaire : les trajectoires incertaines de la coopération médecine/industrie », dans BUNGENER, Martine WAISMANN Renée (dir.), *Greffes et produits humains*, Montrouge, *Sciences Sociales et Santé*, John Libbey Eurotext, vol. 15, n° 2, juin 1997, p. 7-34.

FOUCAUD Pierre, NAVARRO Jean, « Transplantations pulmonaires et mucoviscidose : l'expérience française », Paris, *XVII^e Journées de Pneumologie Pédiatrique*, 22-23 septembre 1989.

FOUCAUD Pierre, « Groupe national "Transplantation et Mucoviscidose": premier bilan », *Journées annuelles de la Société de Pneumologie de Langue Française*, Paris, 14-15 décembre 1990.

FOUCAUD Pierre, « Transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose : résultats du groupe national "Transplantation et mucoviscidose". » *Réunion de la Société de Pneumologie d'Ile de France*, Paris, 5 février 1994.

FOUCAUD Pierre *et al*, « Transplantation pulmonaire chez l'adulte atteint de mucoviscidose », dans DERELLE Jocelyne, HUBERT Dominique et SCHEID Philippe (dir.), *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte*, Montrouge, John Libbey Eurotext, 1998, p. 119-127.

FOURNERET Eric, « Les arrêts de traitement à propos des greffes : exploration et analyse des perceptions des professionnels de santé français », Paris, *Journal International de Bioéthique*, tome 4, vol. 25, ESKA, « collection Ethique Clinique », 2014, p. 131-144.

FOX Renée C, SWAZEY Judith P. *The courage to fail, a social view of organ transplants and dialysis*, University of Chicago Press, 1974.

GACHELIN Gabriel, « Groupes sanguins : Karl Landsteiner », [en ligne] <<https://www.universalis.fr/encyclopedie/groupes-sanguins-karl-landsteiner>>

GATEAU Valérie, *Pour une philosophie du don d'organes*, Paris, Librairie Philosophique J. Vrin, 2009.

GIRARD Alain, « Réticences au prélèvement d'organes : égoïsme ou résistance au biopouvoir ? Une question de catégorisation », Montrouge, *Sciences Sociales et Santé*, vol.18, n°1, mars 2000.

GODBOUT Jacques T, « Le don au-delà de la dette », Paris, *Revue du Mauss*, n° 27, 2006, p. 91-104.

GOMEZ DE ANTONIO David, MARCOS Roberto, LAPORTA Rosalia *et al*, « Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 26, n° 5, 2007, p. 529-534.

GRENET Dominique., *Transplantation : améliorer le circuit patient en France – Du fonctionnement au dysfonctionnement : quelles solutions ?*, Suresnes, mars 2017 (montage PPT). <https://muco-cftr.fr/downloads/congres/JS2017/Transplantation/circuit_transplantation_dg.pdf>

GROUPE DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE DE STRASBOURG, *La transplantation pulmonaire. Livret post-greffe*, Pôle de pathologie thoracique–Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 2009.

HADDAD Hubert, *Corps désirable. Une aventure métaphysique et romanesque*, Zulma, Paris, 2015.

HOUSSIN Didier, « Evolution de la greffe en France », *Médecine/Sciences*, n° 13, 1997, pages 364-365.

GUENICHE Karine, PEDINIELLI Jean-Louis, *L'énigme de la greffe : le je, de l'hôte à l'autre*, Paris, L'Harmattan, 2010.

GUERIN Pierre, « Respirer avec les poumons d'un autre », *Sciences et Avenir*, cahier partenaire, n° 836, octobre 2016, p.3.

GUERRIER Marc, LAFOND Jean, *Transplantation pulmonaire avec donneurs vivants : quels enjeux aujourd'hui ? Atelier de réflexion du 23 janvier 2003*, Paris, Presses de l'AP-HP, « collection Espace Ethique », 2004.

GUILLAUME Christian, « La connaissance des circonstances du don d'organes modifie t'elle l'acceptation de la greffe ? », mémoire de DIU en Éthique en Santé, EREARA, Université Claude Bernard Lyon 1, 2016.

HERMITTE Marie-Angèle, « Consentement et prélèvement d'organes sur cadavres. 5^e séminaire du Club de la transplantation », Levallois-Perret, *Ethique et Transplantation*, CILAG, 1993, pages 81-88.

HIESSE Christian, HOUSSIN Didier *et al*, « Les systèmes de score pour la répartition et l'attribution des organes aux malades en attente de greffe, une évolution dans la direction de l'équité ? », Paris, *Revue française des Affaires sociales*, n° 3, La Documentation Française, 2002, p. 179-196.

HIRSCH Emmanuel, ELLENBERG Eytan, « Judaïsme et don d'organes », Paris, *Revue Laennec*, tome 53, n° 1, 2005, p. 38-51.

HIRSCH Emmanuel, GUERRIER Marc, « Transplantation : la répartition des organes », Paris, *Revue Laennec*, tome 53, n° 2, 2006, p. 31-52.

HIRSCH Emmanuel, GUERRIER Marc, « Transplantation : la répartition des organes », Toulouse, *Traité de Bioéthique*, tome II, Érès, 2010, p. 671-685.

HOUSSIN Didier « Evolution de la greffe en France », Cachan, *Médecine/Sciences*, n° 13, 1997, p. 364-365.

HOUSSIN Didier, *L'aventure de la greffe*, Paris, Denoël, 2010.

HURIET Claude, « Et l'éthique dans tout ça ? », dans THIEL Marie-Jo (dir.), *Strasbourg, Donner, recevoir un organe, droit, dû, devoir*, Presses Universitaires de Strasbourg, 2009.

HYVERT Cécile. « Préparation et accompagnement à la greffe », *La Lettre aux Adultes*, n°54, hiver 2006-2007, p.23.

ISHLT, « Lung transplantation: adult recipients », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, n° 38, octobre 2019, p. 1015-1088.

ISHLT REGISTRY, « Adult and pediatric lung re-transplants, re-transplants by year and age group », *Lung Transplantation*, données 2019.

INSERM, « Caractéristiques du donneur conditionnant la greffe. Elargissement du pool de donneurs », [en ligne] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/Chapitre_14.html

ISTR, « Don d'organes et religions », *Cahiers de l'ISTR*, n° 3, Toulouse, 2/1998.

JALINIERE Hugo, « Dix minutes pour mourir », *Sciences et Avenir*, n° 873, décembre 2019.

JOURNET Marilyne, *Quelles techniques pour le traitement kinésithérapique d'un patient de 22 ans atteint de mucoviscidose en attente de greffe pulmonaire ?* Mémoire de fin d'étude à l'Institut de Formation en Masso-Kinésithérapie, Université Lyon 1, 2010.

KANAAN Reem et al. « Facteurs prédictifs de survie des patients mucoviscidosiques adressés pour bilan pré-greffe pulmonaire », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

KESSLER Laurence, « Efficacité métabolique de la greffe combinée de poumon et d'îlots pancréatiques dans la mucoviscidose », étude pilote PIM, Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

KNOOP Christiane, DUMONCEAUX Michel, RONDELET Benoît, *et al.* « Complications de la transplantation pulmonaire – Complications médicales », *Revue des Maladies Respiratoires*, n° 27, p. 365-382.

KREISS Henri, DUBERNARD Jean-Michel, *Les greffes d'organes : une nouvelle fabrique du corps*, Paris, L'Harmattan, « collection L'Ethique en mouvement », 2013.

KÜSS René, BOURGET Pierre, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, la grande aventure du siècle*, Paris, Sandoz, 1992.

LACOSTE Philippe, MAGNAN Antoine et al. « Résultats multicentriques de l'assistance circulatoire en transplantation bi-pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose dans le cadre de COLT », *Journal de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire*, vol. 20, n° 1, mars 2016.

LAFOND Jean, *Les questions médicales : Greffe et mucoviscidose*, brochure associative d'information, à l'attention des patients et de leur famille, Paris, juin 2006.

LAFOND Jean, *Rapport d'orientation annuel de Vaincre la Mucoviscidose*, 2008, p. 7.

LAFOND Jean, « L'appel du 12 juin », *Vaincre*, n° 134, août 2012, p. 10.

LAFOND Jean, « Conférence sur la transplantation pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 67, juin 2014, p. 9.

LA MARNE Paula, *Vers une mort solitaire*, PUF, « collection Partage du savoir », Paris, 2005.

LANG Philippe, HOUSSIN Didier, *Le prélèvement d'organes*, Paris, Masson, coll. Anesthésiologie et Réanimation, n° 31, 1992.

LANG Philippe, HOUSSIN Didier, *La transplantation d'organes*, Paris, Masson, coll. Anesthésiologie et Réanimation, n° 32, 1992.

LE BRETON David : « Aspects anthropologiques des prélèvements d'organes », Lyon, *Lumière et Vie*, tome XLIV-5, décembre 1995.

LE BRETON David, article « Greffe », dans MARZANO Michela (dir.), *Le Dictionnaire du Corps*, Paris, PUF, 2007, p. 417.

LE BRETON David, *Anthropologie du corps et modernité, la fragmentation de soi : prélèvements et transplantation d'organes*, Paris, PUF, 2013.

LEGENDRE Christophe. « Le don, la greffe et moi », La Plaine-St-Denis, Agence de la Biomédecine, plaquette d'information à destination des jeunes, 2007.

LEGROS-ROUSSEL Sophie, « Le fonctionnement psychosomatique des patients atteints de mucoviscidose confrontés à la transplantation pulmonaire. Les facteurs psychiques favorables à la survie », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

LEMOINE Laurent, GAZIAUX Eric, MÜLLER Didier, article « Transplantation d'organes », Paris, *Dictionnaire Encyclopédique d'Éthique Chrétienne*, Cerf, 2013, p. 2009-2013.

LENS Sylvie, « La mémoire, troubles et prise en charge », *La Lettre aux Adultes*, n° 74, printemps 2019, p. 11-12

LE ROUX Evelyne, FOUCAUD Pierre, NAVARRO Jean *et al.* « Les facteurs pronostiques de la transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire dans le cadre de la mucoviscidose », *2^e Colloque Jeunes Chercheurs de la Mucoviscidose*, Paris, 15 mai 2001.

LE ROUX Evelyne, RAVILLY Sophie, BELIS Gil, *Une estimation des besoins de transplantation pulmonaire pour la mucoviscidose*, 3^{ème} Congrès de la Société Francophone de Transplantation, Paris, 2003.

LE ROUX Marc, *Prise en charge kinésithérapique d'un patient atteint de mucoviscidose en attente de greffe cœur-poumons*, Mémoire de kinésithérapie, Université Lyon 1, 1997.

LESIEUR Olivier, « Fin de vie programmée et don d'organes : enjeux individuels, communautaires et prudents », Thèse de doctorat en éthique biomédicale, Université Sorbonne Paris-Cité, 2015.

LIU Theodore.-G., ADLER Frederick.-R., HUANG David, « Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis », *American Journal of Respiratory Criteria Care Medicine*, n° 171, 2005, p. 1053-1059.

LÖWY Ilana, « A propos des greffes d'organes », Paris, *Mouvements*, La Découverte, n° 3, n° 21-22, 2002, p. 194-197.

MAGNAN Antoine, TISSOT Adrien et al, « COLT : dix ans de recherche en transplantation pulmonaire », Paris, *Revue des maladies respiratoires*, vol. 35, n° 7, septembre 2018, p. 699-705.

MAL Hervé, THABUT Gabriel, « Prise en charge de la transplantation pulmonaire en réanimation », *Réanimation*, n°17, 2008, p. 50-56.

MAGNAN Antoine, « Lutter contre les risques de rejet et les dysfonctionnements du greffon », *Dossier de presse « Vaincre la Mucoviscidose aux avant-postes de la transplantation pulmonaire »*, Paris, mai 2016.

MAGNAN Antoine, *La dysfonction chronique du greffon à la lumière de COLT et de SYSCLAD*, DHU Médecine Personnalisée des maladies chroniques, Institut du Thorax de Nantes, INSERM 1087/CNRS 6291, présentation PPT à la journée « Transplantation et Mucoviscidose » du 16 novembre 2016.

MARCHAND Claire, DANNER-BOUCHER Isabelle, DAVID Valérie et al, « Motivations et freins à la greffe chez patients, aidants et médecins dans la mucoviscidose », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 30, n° 7, 2013.

MAROUDY Daniel, *Don d'organes en situation de mort encéphalique. Manuel pour l'entretien avec les familles*, Elsevier-Masson, Paris, 2014.

MAROUDY Daniel, « La décision en matière de don d'organe », *Soins*, vol. 64, n° 833, mars 2019, p. 55-59.

MARQUET Pierre, MONCHAUD Carole, « Evaluation du rapport bénéfice/risque après transplantation pulmonaire : étude BELT – Follow-up de l'étude STIMMUGREP », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

MATESANZ Rafael « En Espagne, notre système est un motif de fierté nationale », *La Croix*, 5 mai 2015, p. 15.

MATHE Georges, AMIEL Jean-Louis, *La greffe, aspects biologiques et cliniques*, Paris, Masson, 1962.

MAURON Alexandre, CHEVROLET Jean-Claude, « La transplantation pulmonaire à partir de donneurs vivants. Aspects éthiques », Paris, *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 19, n° 3, juin 2002, p. 279-281.

MAUSS Marcel, *Essai sur le don*, Paris, PUF, coll. Quadrige, 1924.

MICHEL-CHERQUI Mireille, SZEKELY Barbara, FISCHLER Marc, « Dossier : Douleur et greffe pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 62, été 2010, p. 17-25.

MISSA Jean-Noël, *Naissance de la psychiatrie biologique, histoire des traitements des maladies mentales au XX^e siècle*, Paris, PUF, 2006.

MORDANT Pierre, « La transplantation d'organes, petite histoire d'une grande aventure », Paris, *Info Respiration SPIF*, n° 82, dossier culturel : histoire, Paris, décembre 2007.

MORRIS Peter, *Les transplantations*, Strasbourg, Editions du Conseil de l'Europe, « collection Regard Ethique », 2003.

MORTON Jonathan-R., ANSARI Nabila, GLANVILLE Allan-R. *et al.* « Distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in patients with cystic fibrosis after lung transplantation », *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009.

MOUTEL Grégoire, TORTOSA Jean-Christophe, RODRIGUEZ-ARIAS VAILHEN David *et al.*, « Questions éthiques soulevées par les deux types de protocoles de prélèvements d'organes à cœur arrêté », Cachan, *Médecine/Sciences*, n° 26, 2010, p. 209-214.

NANCY Jean-Luc, *L'intrus*, Paris, Editions Galilée, coll. Lignes Fictives, 2010.

NICOLAS-ROBIN Armelle, « Le don d'organes : toujours plus ! Toujours mieux ? Application de la théorie morale conséquentialiste à la pratique du prélèvement d'organes », Thèse de doctorat en sociologie, Université Paris-Saclay, 2016.

NIVET Hubert, *Les prélèvements d'organes pour la transplantation*, Paris, Doin, 1992.

NOVAES Simone, « L'éthique du don. 5^e séminaire du Club de la transplantation », Levallois-Perret, *Ethique et transplantation*, CILAG, 1993, p. 73-80.

ORENS Jonathan-B, BOEHLER Annette, DE PERROT Marc *et al.* « A review of lung transplant donor acceptability criteria », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 2, n° 11, novembre 2003.

OTT Harald-C. *et al.*, « Fibrillin-2 and Tenascin-C bridge the age gap in lung epithelial regeneration », *Biomaterials*, n° 140, septembre 2017, p. 212-219.

OTT Harald-C. *et al.*, « Bioengineering Human Lung Grafts on Porcine Matrix », *Annals of Surgery*, vol. 3, n° 267, mars 2018, p. 590-598.

PATERSON Florence, « Solliciter l'inconcevable, ou le consentement des morts », dans BUNGNER Martine et WAISMANN Renée (dir.), Montrouge, *Sciences Sociales et Santé*, John Libbey Eurotext, vol. 15, n°1, pp.21-34, mars 1998, p. 35-74.

PHARO Patrick, « Introduction : justice et respect dans le don d'organes », Montrouge, *Sciences Sociales et Santé*, vol.15, n°1, mars 1997, p. 9-19.

PICARD Clément, ROUX Antoine, « Retransplantation pulmonaire », *Le Courrier de la Transplantation*, n° 3-4, décembre 2019.

PISON Christophe, « Entretien : Anticipation et réhabilitation, deux facteurs clés de la survie après la greffe », *Vaincre*, n° 126, août 2010, p. 17.

PISON Christophe *et al.* « Prediction of chronic lung allograft dysfunction: a systems medicine challenge », *European Respiratory Journal*, n° 43, 2014, p. 689-693.

PISON Christophe, « Respirer avec les poumons d'un autre. Eviter le rejet », *Science et Avenir*, n° 836, octobre 2016, cahier partenaire, p. 4.

PISON Christophe, *Transplantation pulmonaire et mucoviscidose. Passé, présent et avenir*, Journée Transplantation et Mucoviscidose, Paris, 2016 [Projection PPT].

POIRIER Nicolas *et al.*, « First-in-Human study in healthy subjects with FR104, a pegylated monoclonal antibody fragment antagonist of CD28 », *Journal of Immunology*, 2016. Traduction sur le site de la Fondation pour la Recherche Médicale : « Greffes: vers une nouvelle génération d'immunosuppresseurs », mise à jour du 1^{er} juin 2017, consultée le 11 février 2020.

PREVOTAT Anne, « L'avant-greffe, un parcours au long cours », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 19.

QUERE Régis « Enjeux éthiques des prélèvements d'organes et de tissus : vers un utilitarisme de la mort ? », dans HIRSCH Emmanuel (dir.), *Traité de bioéthique. II - Soigner la personne, évolutions, innovations thérapeutiques*, Toulouse, ERES, « Espace éthique - Poche », 2010, p. 657-670.

ROMAGNOLI Simone, *Les discordances du moi, essai sur l'identité personnelle au regard de la transplantation d'organes*, Nancy, Presses Universitaires de Nancy, « collection Epistémologie du corps », 2010.

SAFAEIAN Maboobeh *et al.*, « Risk of colorectal cancer after solid organ transplantation in the United States », *American Journal of Transplantation*, n° 20, 2015, p. 1-8.

SAGE Edouard *et al.* « Expérience française de transplantation pulmonaire après réhabilitation *ex vivo* de greffons initialement rejetés », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

SAMBUC Cléa, « Transplantation d'organes et comparaisons interpersonnelles », Paris, tome 3, vol. 29, *Journal de Gestion et d'Economie médicales*, Ed. ESKA, 2011, p. 92-105.

SANQUER Sylvia, « Multiplex IMMUNOSUP Test : analyse simultanée d'une série de biomarqueurs pour le suivi de l'immunosuppression », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

SCHMITT Amélie, *Apport des thérapies complémentaires chez les patients atteints de mucoviscidose dans le cadre de la transplantation pulmonaire*, Suresnes, Editions du CETD – Hôpital Foch, 17 novembre 2017.

SHANE Elizabeth *et al.*, « Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease », *American Journal of Medicine*, vol. 101, septembre 2016, p. 262-269.

SICARD Didier, « Contradictions éthiques en transplantation pulmonaire », vol. 67, *Revue de Pneumologie Clinique*, Elsevier-Masson, février 2011, p. 1-73.

SIDES (SYSTEME INTERUNIVERSITAIRE DEMATERIALISE D'ÉVALUATION), Espace des référentiels de spécialités, *Item n° 9 : prélèvements d'organes et législation*, avril 2018.

SOULHAMAS Redha., « Quels types de greffons et de donneurs en transplantation pulmonaire au XXI^e siècle ? », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 193, n° 7, octobre 2009, p. 1589-1599.

SOULHAMAS Redha, BRIOT Raphaël, PISON Christophe, « Evaluation ex vivo de greffons pulmonaires non acceptés pour la transplantation pulmonaire », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

SRLF-CDEDL, « Position de la société de réanimation de langue française (SRLF) concernant les prélèvements d'organes chez les donneurs à cœur arrêté » *Réanimation*, n° 16, 2007, p.428-435.

STAGNO Daniele, BENAROYO Lazare, « Transplantation avec donneurs vivants : enjeux éthiques », Genève, *Revue Médicale Suisse*, vol. 3, n° 98, 2007, p. 1-6.

STEEN Stig, SJOBERG Trygve, ALGOTSSOHN Lars *et al.* « Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor », *Lancet*, n° 357, 2001, n° 825-829.

STEINER Philippe, « Le don d'organes : une affaire de famille ? », Paris, tome 2/2004, *Revue des Annales (Histoire, Sciences Sociales)*, EHESS, 2004, p. 255-283.

STEINER Philippe, « Le don d'organes : une stratégie analytique », Paris, *Revue française de Sociologie*, tome 3, vol. 47, Presses de Sciences-Po, 2006, p. 479-506.

STEINER Philippe, « Le coût dans le don d'organes », dans THIEL Marie-Jo (dir.), *Donner, recevoir un organe, droit, dû, devoir*, Presses Universitaires de Strasbourg, 2009.

STEINER Philippe, *La transplantation d'organes, un commerce nouveau entre les êtres humains*, Paris, Gallimard, coll. « Bibliothèque de Sciences humaines », 2010.

STERN Marc, « Dossier thématique Transplantation Pulmonaire : pénurie ou défaut d'organisation », *Le Courrier de la Transplantation*, vol. III, n° 4, 2003, p. 176-177.

STERN Marc *et al.*, « Recherche de marqueurs pour le diagnostic du rejet humoral en transplantation pulmonaire », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

STERN Marc, « L'avant-greffe, un parcours au long cours », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 17.

STERN Marc, « La transplantation pulmonaire : une aventure hors du commun », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 15.

STORA Benjamin, *Vivre avec une greffe, accueillir l'autre en soi*, Paris, Odile Jacob, 2005.

TEJEDOR Patrick « 33 projets de recherche en transplantation pulmonaire pour faire évoluer les pratiques », *Vaincre*, n°139, décembre 2013, p. 27.

TEJEDOR Patrick, « Un partenariat innovant entre la Maison des Parents et Vaincre la Mucoviscidose », *Le P'tit Journal de la Maison*, n° 16, printemps 2015, p. 2.

TENAILLON Alain, « Ethique et prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt cardiaque », Paris, *Médecine/Sciences*, tome 3, vol. 26, 2010.

TESSIER Peggy, *Le corps accidenté, bouleversements identitaires et reconstruction de soi*, Paris, PUF, 2015

THABUT Gabriel, « Bénéfice de la transplantation pulmonaire sur la survie des patients atteints de mucoviscidose », *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, Paris, 2013.

THABUT Gabriel, « Modélisation de l'activité de transplantation pulmonaire par simulations informatiques », Paris, *Conférence de restitution du programme de recherche en transplantation pulmonaire*, 2013.

THABUT Gabriel *et al*, « Transplantation pulmonaire et survie des patients atteints de mucoviscidose », Paris, *Revue du Service de Pneumologie B et de transplantation pulmonaire de l'Hôpital Bichat-Paris*, Editions Faculté Paris VII-Diderot, 2013.

THABUT Gabriel, CHRISTIE Jason D, MAL Hervé *et al*, « Survival benefit of lung transplant for cystic fibrosis since lung allocation score implementation », *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, n° 187, juin 2013.

THIEL Marie-Jo, « La transplantation d'organes de vif à vif : quand les possibilités techniques interrogent la morale », Lyon, *Lumière et Vie*, tome XLIV-5, décembre 1995.

THOUVENIN Dominique, « Don et/ou prélèvement d'organes », dans BUNGENER Martine et WAISMANN Renée (dir.), *Greffes et produits humains*, Montrouge, *Sciences Sociales et Santé*, John Libbey Eurotext, vol. 15, n° 1, mars 1997, p. 75-98.

TSCHUI Marlyse, *Le don d'organes. Donneurs, greffés et soignants témoignent*, Anne Carrière, Paris, 2003.

VALOUR Florent *et al*, « Outcome of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Two Years after Lung Transplantation », *Respiration*, n° 86, 2013, p. 32-38.

VERSPIEREN Patrick *et al.* *Donner un organe de son vivant. Actes du Colloque 2002 au Centre Sèvres*, Paris, Revue Laennec, n° 2, 2003.

VERSPIEREN Patrick, « Confusions et débats autour de la ‘mort encéphalique’ », Paris, *Revue Laennec*, n° 4, 2010, p. 8-20.

WAISSMANN Renée, *Le don d'organes*, Paris, PUF, « collection Médecine et Sociétés », 2001.

WEILL David « Donor criteria in lung transplant: an issue revisited », *Chest*, vol. 121, n° 6, juin 2002, p. 2029-2031.

WEST John-B. *La physiologie respiratoire*, Paris, collection « L'essentiel sur... », Maloine-Edisem, 2003.

YEUNG Jonathan, MACHUCA Tiago, CHAPARRO Cecilia *et al.* « Lung transplantation for cystic fibrosis », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 39, n° 6, février 2020, p. 553-560.

3.2 Documentation associative

VLM, *La greffe vécue par les proches*, Paris.

VLM, *Dossier Transplantation pulmonaire*, tiré à part, Paris, 14 mars 2003.

VLM (SERVICE COMMUNICATION), *Livre Blanc 60 propositions 2005-2010*, Paris, septembre 2005.

VLM, Les questions médicales : Greffe et mucoviscidose, brochure d'information à l'attention des patients et de leur famille, Paris, juin 2006.

VLM, Dossier La vie après la greffe, *La Lettre aux Adultes*, n° 57, février 2008.

VLM, « Dossier : La transplantation pulmonaire : une aventure hors du commun », Paris, *Vaincre*, n° 139, décembre 2013.

VLM, Registre National de la Mucoviscidose. Bilan des données, Paris, de 2013 à 2018.

VLM, *Guide pratique Greffe*, Paris, janvier 2014.

VLM (DEPARTEMENT MEDICAL), Progrès en transplantation pulmonaire : 33 projets de recherche pour faire évoluer les pratiques, 2014.

VLM, 50 ans de combat. Pour guérir demain, mars 2015.

VLM, « La greffe dans tous ses états », *La Lettre aux Adultes*, n° 68, été 2015.

VLM, « Vaincre la Mucoviscidose aux avant-postes de la transplantation pulmonaire », Paris, *Dossier de Presse*, mai 2016.

VLM (DEPARTEMENT MEDICAL), « Comprendre les corticoïdes », *La Lettre aux Adultes*, n° 73, été 2018, p. 17-20.

VLM (DEPARTEMENT RECHERCHE et GROUPE RESSOURCE PATIENTS/PROCHES POUR LA RECHERCHE), *Etudes Cliniques. Des réponses à vos questions*, Paris, mai 2019.

3.3 Textes officiels

3.3.1 Textes de lois :

Loi du 15 novembre 1877 sur la liberté des funérailles.

Loi du 17 novembre 1887, portant sur les modalités des funérailles autres que l'inhumation.

Loi n° 49-890 du 7 juillet 1949, permettant la pratique de la greffe de la cornée grâce à l'aide de donateurs d'yeux volontaires, dite loi Lafay.

Loi n°76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes, dite loi Caillavet.

Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. JORF n° 175 du 30 juillet 1994.

Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. JORF n° 175 du 30 juillet 1994.

Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, dont au titre III les articles 7 à 16 : « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain ». JORF n° 182 du 7 août 2004.

Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. JORF n° 0022 du 27 janvier 2016.

_ art. 96 portant sur les modifications des articles L.1110 et L.1111 du Code de la Santé Publique.

– art. 192 : « Associer les usagers à l'élaboration de la politique de santé et renforcer les droits – La question de l'information des familles du défunt à prélever ».

3.3.2 Décrets, arrêtés et rapports ministériels :

Décret n° 47-2057 du 20 octobre 1947 codifiant les textes relatifs aux opérations d'inhumation, d'exhumation, d'incinération et de transport des corps. JORF du 23 octobre 1947.

Décret n° 78-501 du 31 mars 1978 relatif au consentement, autorisation et refus de prélèvements d'organes, ainsi qu'à la constatation de la mort. JORF du 4 avril 1978.

Arrêté du 18 juin 1987 fixant les conditions de remboursement des frais occasionnés par les prélèvements d'organes humains destinés à la greffe. JORF du 8 septembre 1987.

Arrêté du 24 septembre 1990 relatif à l'organisation de l'activité de la greffe d'éléments du corps humain, par établissement et par unité. JORF n° 222 du 25 septembre 1990.

Arrêté du 23 octobre 1992 relatif au comité de transparence compétent en matière de prélèvement et d'utilisation thérapeutique des organes, des tissus et des cellules d'origine humaine. JORF n° 254 du 31 octobre 1992.

Arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes. JORF n° 263 du 10 novembre 1996 (arrêté consolidé le 24 octobre 2018).

Décret no 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques. JORF du 4 décembre 1996.

Décret n° 2000-409 du 11 mai 2000 relatif au remboursement des frais engagés à l'occasion du prélèvement d'éléments ou de la collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques. JORF du 18 mai 2000.

Arrêté du 3 juin 2002 relatif au bilan de la carte sanitaire des activités de transplantations d'organes et greffes de moelle osseuse. JORF n° 132 du 8 juin 2002.

Ordonnance n° 2003-850 du 4 septembre 2003, portant simplification de l'organisation et du fonctionnement du système de soins, ainsi que du transfert de compétence ministérielle d'autorisation de l'activité de greffes d'organes aux ARH. JORF n° 206 du 6 septembre 2003.

Décret n° 2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules. JORF n° 182 du 6 août 2005.

Arrêté du 24 janvier 2006 fixant les groupes de régions prévus à l'article L-6121.4 du Code de la Santé Publique. JORF n° 22 du 26 janvier 2006.

Arrêté du 24 janvier 2006 fixant l'activité minimale des établissements exerçant les activités de soins de chirurgie cardiaque prévues à l'article R.6123-74 du Code de la Santé Publique », JORF n° 23 du 27 janvier 2006.

Décret n° 2010-107 du 29 janvier 2010 relatif aux conditions de mise en œuvre des décisions de limitation ou d'arrêt de traitement. JORF du 30 Janvier 2010.

Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements. JORF n° 0219 du 21 septembre 2014.

Décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès. JORF n° 0189 du 14 août 2016.

MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE, « Rapport des modes de financement et de régulation, vers un modèle de paiement combiné », 29 janvier 2019.

3.3.3 Circulaires de la Direction Générale de la Santé

Circulaire n° 80-71 du 27 mai 1980 relative à la prise en charge des frais afférents au prélèvement et au recueil d'organes, de tissus ou de cellules issus du corps humain à des fins thérapeutiques

Circulaire DHOS/O/2004 n° 101 du 5 mars 2004, relative à l'élaboration des SROS de troisième génération.

Circulaire DHOS/O/O4/2006 n° 97 du 6 mars 2006, relative aux schémas interrégionaux d'organisation sanitaire.

Circulaire n° DHOS/O/O4/2007 n° 68 du 14 février 2007, relative aux activités de greffes d'organes.

3.3.4 Code de la Santé Publique

Article 1232-1 : « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain : prélèvement sur une personne décédée ».

Articles L.1233-1 à 4 : « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain : établissements autorisés à prélever des organes ».

Article L.1234-2 : « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain : transplantations d'organes et conservation des documents relatifs à la greffe ».

Article L.1234-3-1 : « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain : greffes d'organes et schéma d'organisation des soins ».

Article L.1242-1 : « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain : autorisation des établissements effectuant des prélèvements ».

Articles L.1243-6 et 8 : « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain : préparation, conservation et utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés ».

Articles L.6121-1 à 4 : « Etablissements et services de santé : schéma d'organisation sanitaire ».

3.3.5 Autres sources

3.3.5.1 Archives de l'Assemblée Nationale :

ASSEMBLEE NATIONALE, « Compte-rendu analytique de la 115^e (2^e partie) relatif à la pénurie du don d'organes », *Archives de la XI^e législature*, articles 5 et 7, Paris, 16 janvier 2002.

3.3.5.2 Avis du Conseil d'Etat :

CONSEIL D'ETAT, *La révision des lois de bioéthique*, Paris, La Documentation Française, 2009, p. 91-98.

3.3.5.3 Avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) :

COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), *Avis n° 115. Questions d'éthique relatives au prélèvement et au don d'organes à des fins de transplantation*, Paris, avril 2011.

3.3.5.4 Avis du Conseil de l'Europe :

CONSEIL DE L'EUROPE/COMITE DES MINISTRES, *Résolution (78)29 sur l'harmonisation des législations des Etats-membres relatives aux prélèvements, greffes et transplantations de substance d'origine humaine*, Strasbourg, 11 mai 1978.

CONSEIL DE L'EUROPE, *Recommandation n° R(79)5 sur le transport et l'échange international des substances d'origine humaine*, Strasbourg, 14 mars 1979.

CONSEIL DE L'EUROPE/COMITE D'EXPERTS, *Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules*, Strasbourg, Éditions du Conseil de l'Europe, 2009.

UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING, Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). *Standard criteria, expanded criteria, and donation after cardiac death report*, 2014. [En ligne] <<http://www.aopo.org/related-links-data-organ-donation-transplantation-a40>>.

3.4 Témoignages de patients (par ordre chronologique)

TRANNOIS Nathalie, « Atelier Greffe avec le Docteur Haloun, pneumologue à Nantes », *La Lettre aux Adultes*, n° 54, hiver 2006-2007, p. 14-16.

SAMSON P. « Préparation et accompagnement à la greffe », *La Lettre aux Adultes*, n° 54, hiver 2006-2007, p. 24.

DUPLAIX Jean-Philippe, « Avant et après la greffe, quels soins ? », *Vaincre*, n° 123, novembre 2009, p. 27.

DUCROT J. « Spécial 20 ans – Les conjoints ont la parole », *La Lettre aux Adultes*, n° 61, décembre 2009, p.32.

CAQUANT Stéphanie, « Enfin une deuxième vie : 35 ans et 20 et demi de greffe, quel bonheur ! », *La Lettre aux Adultes*, décembre 2009, n° 61, p.9.

AUBRON-BOZZA Laurence « Mon petit garçon... », *La Lettre aux Adultes*, n° 64, été 2012, pages 35-36.

SIMAL Stéphane, « Atelier Greffe : témoignage du Pr. Benoît Rondelet », *La Lettre aux Adultes*, n° 64, été 2012, p. 11.

TRANNOIS Nathalie (pour le comité de rédaction) « Atelier Greffe », *La Lettre aux Adultes*, n° 64, été 2012, p. 12.

Jean-Yves (patient greffé), « Les gens autour de moi voulaient me voir sauter le pas », *Vaincre*, n° 139, décembre 2012, p.26.

Laurent (patient), « La bronchiolite oblitérante », *La Lettre aux Adultes*, n° 65, avril 2013, p. 34.

Judy (patiente), « Savoir que je vais passer par la ‘case greffe’ me rassure », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p.18.

Romain (patient), « Je ne suis pas guéri, loin de là ! », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 20.

LEBOURG Karine, « Le début d’une nouvelle vie », *Vaincre*, n° 139, décembre 2013, p. 24.

LEBOURG Karine, « J’ai assisté à la conférence sur les progrès en transplantation pulmonaire », *La Lettre aux Adultes*, n° 67, juin 2014, p. 10.

LEBOURG Karine, « La transplantation doit rester le dernier recours », *La Lettre aux Adultes*, n° 68, été 2015.

BOURGEOIS S., « La greffe dans tous ses états, ma deuxième greffe », *La Lettre aux Adultes*, n°68, été 2015, p. 23-24.

RODRIGUES Maria, « La greffe dans tous ses états – Je ne voulais pas que la muco ait raison de moi », *La Lettre aux Adultes*, n°68, été 2015, p. 24.

PARRAD Pierre (patient), « Dossier : les médicaments, ces compagnons pour la vie », *Vaincre*, n° 147, février 2016, p.27.

DVD : DAL MOLIN Michèle et Bernard, *Six personnages en quête d'éthique. Questions d'éthique liées aux dons d'organes et de tissus humains*, Grenoble, ADVITA Productions, 52 mn, 2009.

4. GENERALITES EN ETHIQUE BIOMEDICALE

ABASTADO Philippe, *L'impasse du savoir, essai d'épistémologie médicale*, Sèvres, Éditions EDK, 2009.

AISSAOUI Souria et Hanaa, *Le conseil génétique en pathologie humaine, enjeux éthiques, législatifs et psychologiques*, Issy-les-Moulineaux, Elsevier/Masson, 2017.

ARENDT Hanna, *Vies politiques*, traduction Cassin et Lévy, Gallimard, 1986

BARILLAS Laure, « Le temps et le soin, penser la mort avec Vladimir Jankélévitch », conférence au GHU de Paris – Psychiatrie et Neurosciences, décembre 2017. De la même auteure : « *L'instant et la durée, Jankélévitch et les soins palliatifs* », Paris, PUF, 2016.

BERGSON Henri, *Les deux sources de la morale et de la religion*, 1932.

BERNARD Jean, *De la biologie à l'éthique, nouveaux pouvoirs de la science, nouveaux devoirs de l'homme*, Paris, Buchet-Chastel, 1990.

BESMOND DE SENNEVILLE, *Bioéthique, le grand débat*, Montrouge, Hors-Série La Croix-Bayard, 2019.

BLANCHET Bertrand, *La bioéthique, repères d'humanité*, Montréal, Médiaspaul, 2009.

BOITTE Pierre, CADORE Bruno, JACQUEMIN Dominique et al, *Pour une bioéthique clinique*, Lille, Presses Universitaires Septentrion, coll. Les Savoirs mieux, 2002.

CANGUILHEM Georges, *Le normal et le pathologique*, Paris, PUF, coll. Quadrige, 2013 (12^{ème} édition).

CCNE (COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE), *La bioéthique, pour quoi faire ?*, Paris, PUF, 2013.

COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES EN MEDECINE ET SANTE, *Manuel de médecine, santé et sciences humaines*, Paris, Les Belles Lettres, 2011.

CONSEIL D'ETAT, *La révision des lois de bioéthique*, Paris, coll. Les Etudes du Conseil d'Etat, La Documentation Française, 2009.

DAUNE Françoise, « Corps, temps, soignés, soignants », *Journal des Psychologues*, n° 275/2, 2010, p. 34-37.

- D'ORNELLAS Pierre *et al*, *Bioéthique, propos pour un dialogue*, Paris, Lethielleux/DDB, 2009.
- D'ORNELLAS Pierre *et al*, *Bioéthique, questions pour un discernement*, Paris, Lethielleux/DDB, 2009.
- FALISSARD Bruno, « Médecines alternatives, ce qu'en dit la science », *Science et Santé*, n° 20, mai-juin 2014, p. 24.
- FOURNIER Véronique, *Le bazar bioéthique, quand les histoires de vie bouleversent la morale publique*, coll. Le monde comme il va, Robert Laffont, Paris, 2010.
- GERARDIN Pascale, « Le temps du soin ? », *Initiative Valeurs de la République, du soin et de l'accompagnement*, Espace Éthique Région Ile-de-France, mars 2016.
- GOODCELLS PROJECT, coordonné par *Fundacio Institut d'investigacio sanitaria Illes Balears*, « Development of a proof of principle model for the therapeutic use of induced Pluripotent Stem (iPS) cells », 2011-2013.
- HABERMAS Jürgen, *De l'éthique de la discussion*, Paris, Flammarion, coll. Champs Essais, 2013.
- HARTUNG Thomas, « Prédire la toxicité des médicaments sans tests sur les animaux », *La Recherche*, n° 537-538, juillet-août 2018, p. 89-91.
- HIRSCH Emmanuel *et al*, *Traité de bioéthique, soigner la personne, évolutions, innovations thérapeutiques, tome II*, Toulouse, Érès, 2014.
- JACQUEMIN Dominique, « Interdisciplinarité : spécificité du rôle infirmier et regard de l'infirmière dans l'interdisciplinarité en soins palliatifs », *Médecine Palliative*, n° 8, 2009, p. 72-77.
- JONAS Hans, *Le Principe responsabilité*, Paris, Bibliothèque Rivages, 1979.
- KANT Emmanuel, *Fondements de la métaphysique des mœurs*, coll. Traductions, Paris, Hatier, 1963.
- LAFON Claude, *De la biologie à la bioéthique*, Paris, Ellipses, coll. L'esprit des sciences, 2006.
- LEONETTI Jean, *Quand la science transformera l'humain*, Paris, Plon, janvier 2010.
- LINTON Ralph, *Le Fondement culturel de la personnalité*, Paris, Dunod, 1968.
- MALHERBE Jean-François, *Pour une éthique de la médecine*, coll. Essais en liberté, Paris, Larousse, 1987.
- MALZAC Perrine, MATHIEU Marion, *Les tests génétiques, illusion ou prédiction ?*, Paris, Le Muscadier-INSERM, 2017.
- MATTEI Jean-François, LE COZ Pierre, MALZAC Perrine *et al*. *Questions d'éthique biomédicale*, Flammarion, coll. Nouvelle Bibliothèque Scientifique, Paris, 2008.

MONDIELLI Eric, *L'essentiel de la bioéthique et du droit de la biomédecine*, Paris, Éditions Gualino Lextenso, coll. Les Carrés, 2008.

PAILLARD Christine, « Le temps du prendre soin », cours Ifsi, septembre 2018, [En ligne] <<https://www.infirmiers.com/>>, (consulté le 9 avril 2019).

PELLUCHON Corine, *La raison du sensible, entretiens autour de la bioéthique*, Perpignan, Artège, septembre 2009.

PERRU Olivier, *Le vivant, approches pour aujourd'hui*, Paris, Cerf, 2005.

RAMEIX Suzanne, *Fondements philosophique de l'éthique médicale*, Paris, Ellipses, 1996.

RICŒUR Paul, *Soi-même comme un autre*, Paris, Seuil, 1990.

RICŒUR Paul, « Responsabilité et fragilité », *Cahiers d'Éthique Sociale et Politique*, 2003, p.77.

ROTHAERMEL Frank-T., *Strategic Management*, New-York, McGraw-Hill Education, 2019.

SGRECCIA Elio, *Manuel de Bioéthique, les fondements de l'éthique biomédicale*, Paris, Mame-Edifa, 2004.

SEDEL Laurent, « Des biomatériaux bien implantés grâce à une évaluation perfectible », *Biofutur*, n° 335, septembre 2012, p. 27-28.

SVANDRA Philippe, « Repenser l'éthique avec Paul Ricœur, le soin : entre responsabilité, sollicitude et justice », *Recherche en soins infirmiers*, n° 124, 2016, p. 19-27.

TAMBOURIN Pierre, « Les grands défis à relever en France : la médecine personnalisée », *dossier de presse*, Génopôle d'Evry, 2015.

VERGELY Bertrand, ATLAN Henri, *Sommes-nous libres ?*, coll. Controverses, Paris, Salvator, 2012, p. 95.

ZIELINSKI Agatha, « Temporalité, maladies graves et soins palliatifs », Malakoff, dans *Manuel de soins palliatifs*, (dir. JACQUEMIN Dominique, DE BROUCKER Didier), coll. Guides Santé Social, Dunod, 2014.

TABLE DES MATIERES

DEDICACES	3
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	7
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	17
1. INTROÏT : « FERMETURE DE BAL AVEC NOËLIE »	17
2. LA MUCOVISCIDOSE	18
2.1 <i>Quelques généralités</i>	18
2.2 <i>Une maladie génétique</i>	18
2.3 <i>Prévalence de la maladie</i>	19
3. PROBLEMATIQUE	19
4. UNE HYPOTHESE DE TRAVAIL ET DES PISTES DE RECHERCHES ADJACENTES.....	23
4.1 <i>Une collaboration indispensable entre l'association et professionnels</i>	24
4.1.1 L'engagement des patients et de leurs proches.....	24
4.1.2 Un <i>care</i> élargi au monde associatif-patients	26
4.2 <i>Des pistes de recherche qui modulent la nécessaire collaboration</i>	28
5. METHODOLOGIE	36
5.1 <i>Introduction</i>	36
5.2 <i>La documentation associative</i>	37
5.3 <i>La bibliographie dans les lieux scientifiques</i>	38
5.4 <i>L'implication personnelle dans l'association</i>	38
5.4.1 Réserve déontologique :	38
5.4.2 La nécessité d'un engagement actif :	39
5.5 <i>Les missions scientifiques</i>	41
5.6 <i>Les journées de travail et les congrès nationaux</i>	41
5.7 <i>Les témoignages d'acteurs</i>	42
5.7.1 Les patients	43
5.7.2 Le siège de l'association	43
5.7.3 Le corps médical et scientifique	43
5.7.4 Les équipes doctorales et les laboratoires	44
6. DEROULE DE LA RECHERCHE MENEÉE	44
PREMIER CHAPITRE : LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE ET DE LA PERSONNE MALADE	48
1. PRECISIONS SUR LA MALADIE	48
2. LES SYMPTOMES DE LA MUCOVISCIDOSE	49
2.1 <i>La particularité de la sueur</i>	50
2.2 <i>La respiration</i>	50
2.2.1 Les symptômes respiratoires	50
2.2.2 Les traitements respiratoires	52
2.3 <i>La digestion</i>	53
2.3.1 Les symptômes digestifs	53
2.3.1.1 Le pancréas	54
2.3.1.2 L'intestin	54
2.3.1.3 Le foie.....	55
2.3.2 Les traitements digestifs	55
2.4 <i>Les symptômes osseux et articulaires et leurs traitements</i>	57
2.5 <i>Les symptômes du tractus sexuel</i>	57
2.6 <i>Les retentissements d'ordre psychologique (anxiété, dépression)</i>	57

2.7	<i>Avant la naissance</i>	58
2.7.1	Le conseil génétique.....	59
2.7.2	Le diagnostic prénatal non invasif (DPNI)	59
2.8	<i>À la naissance : le dépistage néonatal systématique</i>	60
2.9	<i>Le suivi en CRCM</i>	61
2.9.1	Le rôle et le fonctionnement général des CRCM.....	61
2.9.2	Le temps du soin	63
2.10	<i>En phase terminale</i>	66
3.	LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE	67
3.1	<i>Les essais cliniques</i>	68
3.2	<i>La thérapie génique</i>	69
3.3	<i>La thérapie de la protéine</i>	71
3.4	<i>Les molécules actives de thérapie de la protéine :</i>	72
3.5	<i>Les organoïdes</i>	76
3.6	<i>Les « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas 9</i>	77
3.7	<i>Une recherche alternative à plus long terme</i>	78
3.7.1	Les xénogreffes	79
3.7.2	Les cellules souches pluripotentes induites	80
3.7.3	Les ionocytes	81
3.7.4	Les anoctamines de type 1	81
3.7.5	La phagothérapie	82
4.	LES RESULTATS DES TRAITEMENTS.....	82

DEUXIEME CHAPITRE : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE 85

1.	MOTIFS ET INTERETS D'UNE INTERVENTION SOURCE DE PROMESSES	85
2.	QUELQUES NOTIONS JURIDIQUES A PROPOS DES PREMIERES TRANSPLANTATIONS	86
3.	LES RETICENCES DES ANNEES 1970 A 1985	88
3.1	<i>Les avis positifs et les avis défavorables chez les patients/familles...</i>	88
3.2	<i>Un constat mitigé quant aux résultats obtenus</i>	91
3.3	<i>Les réticences du côté médical</i>	94
4.	QUELQUES DONNEES CHIFFREES	98
4.1	<i>La situation préoccupante de la pénurie en France : la situation des prélèvements</i>	99
4.1.1	Les conditions et limites du prélèvement	101
4.1.2	Les processus d'attribution des greffons	103
4.1.3	La mort encéphalique	104
4.1.4	Le prélèvement, une intervention de haute technicité.....	105
4.1.5	Le don d'organes de la catégorie Maastricht III	106
4.1.6	Nouvelles dispositions de la loi Touraine en 2014 concernant le don et la greffe	109
4.2	<i>L'inscription des patients en liste d'attente</i>	112
4.3	<i>La situation des transplantations pulmonaires en chiffres</i>	116
4.3.1	Les centres de transplantation	119
4.3.2	L'Agence de la Biomédecine (ABM) -	121
4.3.3	La prise en charge globale par les spécialistes, et le soutien associatif.....	123
5.	LA PRATIQUE DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	125
5.1	<i>Avant la transplantation</i>	125
5.1.1	Des questions et une possible résignation... en vue d'une décision	126
5.1.2	Les douleurs	127
5.1.3	Le soutien psychologique, un pont entre les périodes pré-greffe et post-greffe.....	127
5.2	<i>Les techniques utilisées</i>	129
5.2.1	Des transplantations associées et simultanées	129
5.2.2	Le temps de la transplantation pulmonaire	131
5.2.3	La 500 ^e greffe réalisée à l'Hôpital Foch, et les progrès réalisés en dix ans	133
5.2.4	Le reconditionnement pulmonaire « ex vivo ».....	133
5.2.5	L'élargissement des critères d'âge des donneurs	136
5.2.6	La procédure de Super-Urgence Nationale Poumons (SU)	136
5.2.7	Portée éthique et politique du « récit » des innovations techniques récentes.....	138

5.3	<i>Après la greffe</i>	140
5.3.1	La réanimation	140
5.3.2	La sortie du service de réanimation	141
5.3.3	Les douleurs physiques post-opératoires.....	141
5.3.4	Les douleurs psychiques.....	144
5.3.5	Le suivi post-greffe	145
6.	LES RESULTATS DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	145
6.1	<i>Données numériques</i>	146
6.1.1	En termes de taux de survie	147
6.1.2	En termes de sur-complications possibles	149
6.2	<i>Données qualitatives</i>	150
6.2.1	Un constat de résultats positifs... ..	150
6.2.2	Une solution de dernier recours !	155
6.2.3	La vie après la greffe	158
6.3	<i>Une nouvelle maladie : l'immunosuppression</i>	160
6.3.1	Le rejet aigu.....	161
6.3.2	La défaillance chronique du greffon pulmonaire	163
6.3.3	Les complications métaboliques	164
6.3.4	Les complications post-opératoires	165
6.4	<i>Avec l'apparition d'une « nouvelle maladie »... celle de nouveaux traitements !</i>	165
	TROISIEME CHAPITRE : LA RESSOURCE ASSOCIATIVE	169
1.	LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	170
2.	RAPPEL HISTORIQUE A PROPOS DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	172
3.	LES FONCTIONS ET LES FORMES D'ASSOCIATIONS	173
3.1	<i>Des groupes de patients acteurs de leur vie personnelle</i>	173
3.2	<i>Des groupes d'entraide et de soutien émotionnel</i>	174
3.3	<i>Des groupes de production de connaissances sur la maladie</i>	176
4.	LES DIFFERENTES REVENDICATIONS	180
4.1	<i>Une revendication épistémologique</i>	181
4.2	<i>Une revendication politique</i>	182
4.3	<i>L'empowerment, une revendication identitaire</i>	183
5.	LES FORMES DE MOBILISATION	185
5.1	<i>La délégation</i>	186
5.2	<i>L'émancipation</i>	188
5.3	<i>Le partenariat</i>	190
5.3.1	Le contexte du partenariat	192
5.3.2	Les principes du partenariat.....	193
5.3.3	L'éducation thérapeutique du patient (ETP)	197
5.3.3.1	Faire appel à l'expérience du patient.....	197
5.3.3.2	La décision médicale partagée (DMP).....	199
5.3.4	Le patient-partenaire	201
5.3.5	Le patient-ressource	202
5.3.6	Le patient-expert.....	204
5.3.7	Le patient-formateur.....	209
5.4	<i>La transformation du système de santé</i>	212
5.5	<i>Les nouvelles formes de communication</i>	215
6.	LES DIFFERENTES FORMES D'AGREMENT.....	217
7.	LA PLACE DES ASSOCIATIONS DANS LA RECHERCHE.....	217
7.1	<i>L'implication financière des associations dans la recherche</i>	221
7.2	<i>L'implication réglementaire des associations dans la recherche</i>	223
7.3	<i>Les associations concernées</i>	225
	QUATRIEME CHAPITRE : L'ASSOCIATION « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE »	226
1.	PRESENTATION GENERALE	226
2.	L'HISTORIQUE DE L'ASSOCIATION.....	228
		545

3.	LES OBJECTIFS GENERAUX DE L'ASSOCIATION « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE »	230
3.1	Objectif « Guérir » (3,5 M€ en 2018, soit 36% des dépenses).....	232
3.2	Objectif « Soigner » (3,1 M€ en 2018, soit 32% des dépenses).....	235
3.3	Objectif « Qualité de vie » (1,5 M€ en 2018, soit 15% des dépenses).....	237
3.4	Objectif « Informer » (1,6 M€ en 2018, soit 17% des dépenses).....	239
4.	LES INSTANCES SCIENTIFIQUES INTERNES A L'ASSOCIATION	241
4.1	Le Conseil national de la mucoviscidose	241
4.2	Le Comité Stratégique de la Recherche (CSR)	242
4.3	Le Conseil scientifique	242
4.4	Le Conseil Médical de la Mucoviscidose (CMM)	242
4.5	Le Comité Associatif de Suivi de la prise en charge de la Mucoviscidose	243
4.6	Le Comité d'éthique	243
4.6.1	La réflexion éthique au sein de VLM	243
4.6.2	Le comité d'éthique associatif	245
4.7	La plateforme nationale de recherche clinique en mucoviscidose (PNRC).....	249
4.8	Organigramme associatif	250
5.	LES RELATIONS ENTRE « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » ET LA RECHERCHE	251
5.1	La politique de recherche de l'AFLM vue par un audit de chercheurs	251
5.1.1	Les relations avec les entreprises biotechnologiques	251
5.1.2	La constitution d'un milieu spécialisé de recherche	252
5.1.3	Une fragmentation des activités de recherche	252
5.1.3.1	Une double évaluation scientifique et ouverte	253
5.1.3.2	La création d'une infrastructure de recherche	253
5.1.3.3	Les actions thématiques	254
5.1.3.4	Les projets de développement thérapeutiques et diagnostiques	254
5.1.4	Le Conseil Scientifique de l'AFLM à la rescousse de l'unité d'action	255
5.1.4.1	La participation des patients (constitués en association) à la recherche	255
5.1.4.2	Les capacités d'arbitrage et la mise en place du Comité Stratégique de Recherche	257
5.2	Les récentes actions de VLM en faveur de la recherche	259
6.	LES SOURCES DOCUMENTAIRES	262
6.1	Le Registre Français de la Mucoviscidose	262
6.2	Les bases de données	263
7.	LES RELATIONS ET L'IMPLICATION AVEC LES CRCM	264
8.	LES PATIENTS AU SEIN DE L'ASSOCIATION	266
8.1	Les différents groupes et conseils	269
8.1.1	Le « Groupe Adultes »	269
8.1.2	La Mission Patients Adultes	270
8.1.3	Le Conseil des Patients (CP)	271
8.1.4	La Rencontre Annuelle des Patients Adultes	273
8.1.5	La Journée Couples	274
8.1.6	La Lettre aux Adultes	276
8.2	Les patients réunis en association prennent la parole sur certains sujets	276
8.2.1	Une nouvelle forme de démocratie sanitaire : l'empowerment des patients	276
8.2.1.1	La démarche ascendante de la recherche communautaire	277
8.2.1.2	Une vulnérabilité partagée : le care réciproque	278
8.2.2	L'éducation thérapeutique en mucoviscidose	284
8.2.3	Le patient-expert en mucoviscidose	286
8.2.4	Tenir compte des connaissances des patients	288
8.2.4.1	La décision médicale partagée (DMP) dans la mucoviscidose	288
8.2.4.2	Le groupe « Patients et proches pour la Recherche en Mucoviscidose »	290
8.2.4.3	Les patients-chercheurs	291
8.2.5	Protocoles médicaux versus médecine personnalisée	292
8.2.5.1	Le développement de la médecine personnalisée	293
8.2.5.2	Application de la médecine personnalisée avec les gènes modificateurs	294
8.2.6	La lourdeur des traitements prise en compte	295

8.2.7	L'anticipation des données quantitatives.....	296
8.2.8	La promotion des médecines complémentaires	297
8.2.8.1	La médecine traditionnelle chinoise (MTC).....	299
8.2.8.2	L'hypnose	299
8.2.8.3	La sophrologie.....	300
8.2.8.4	L'ostéopathie	300
8.2.8.5	Les huiles essentielles	301
8.2.8.6	La réflexologie plantaire.....	302
8.2.8.7	Autres techniques	302
8.3	<i>L'association « voix des patients », de qui parle-t-on ?.....</i>	303
9.	LES INITIATIVES PLANIFIEES PAR L'ASSOCIATION VLM ET SES PATIENTS	305
9.1	<i>Le réseau GenMucoFrance.....</i>	305
9.2	<i>Le Plan Stratégique « Cap 2020 »</i>	306
9.3	<i>L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société »</i>	307
9.4	<i>Le programme « Phare-M »</i>	308
9.5	<i>L'ouverture aux sciences humaines et sociales.....</i>	309
9.5.1	La journée SHS de juin 2019 à Nanterre.....	309
9.5.2	L'étude INSPIRE	311

CINQUIEME CHAPITRE : L'IMPLICATION DE « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » DANS LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE 314

1.	INTRODUCTION.....	314
1.1	<i>Bref rappel historique</i>	314
1.2	<i>Ce que le mouvement associatif peut apporter à la transplantation pulmonaire</i>	315
2.	L'ASSOCIATION S'ENGAGE EN FAVEUR DE LA TRANSPLANTATION	318
2.1	<i>Un constat : une situation dramatique en 2003</i>	318
2.1.1	Quelques données chiffrées.....	318
2.1.2	Une activité chirurgicale non-reconnue	319
2.1.3	Les difficultés d'organisation de la chaîne de transplantation	321
2.1.4	L'amélioration des pratiques.....	322
2.2	<i>Les réactions de « Vaincre la Mucoviscidose » face à ce constat alarmant.....</i>	323
2.2.1	De la première transplantation aux tous premiers programmes, ou les vingt premières années	323
2.2.1.1	Les pionniers : des médecins et des chirurgiens	323
2.2.1.2	La mobilisation associative.....	324
2.2.1.3	L'éthique de la transplantation promue par l'association	328
2.2.1.4	Se mobiliser en vue d'une stratégie globale	332
2.2.1.5	Le tournant de l'année 2003	334
2.2.2	Les actions parallèles de l'EFG/ABM	336
2.2.2.1	Un groupe de travail sur le poumon et un audit des équipes de transplantation	336
2.2.2.2	Le prélèvement d'organes comme priorité nationale.....	338
2.2.2.3	L'offre de soins en matière de transplantation pulmonaire	339
2.2.2.4	Les relations entre VLM et l'Agence de la Biomédecine	340
2.2.3	Le programme quinquennal.....	342
2.2.3.1	Trente-trois projets de recherche	342
2.2.3.2	Présentation de quelques « projets phares »	344
2.2.3.3	La visibilité des patients lors de la restitution des travaux	346
2.2.4	Le projet COLT, ou les nouveaux défis de la transplantation	347
2.2.5	La promotion du don d'organes en vue de la transplantation	351
2.2.6	Les implications financières associatives	354
2.2.6.1	Des aides institutionnelles, centrées sur la recherche	354
2.2.6.2	Des aides institutionnelles, centrées sur le soin	356
2.2.6.3	Des aides individuelles, centrées sur le patient	357
2.3	<i>La légitimité d'une association de patients pour la mise en œuvre de la transplantation</i>	357
2.3.1	Une implication originale de l'association : le témoignage entre patients	357
2.3.2	L'association participante aux États Généraux de la Bioéthique de 2018.....	360
2.3.3	Le lobbying associatif	361
2.3.4	L'accueil des proches de transplantés en milieu hospitalier	364

3.	LA VOIX DES PATIENTS QUANT A LA GREFFE PULMONAIRE	366
3.1	<i>La médecine personnalisée appliquée à la greffe pulmonaire</i>	366
3.2	<i>Les effets secondaires induits</i>	367
3.3	<i>L'utilisation des corticoïdes</i>	369
3.4	<i>L'apparition de nouvelles maladies, dont le cancer</i>	370
3.5	<i>L'anticipation des données chiffrées en vue de la greffe</i>	373
3.6	<i>Les connaissances des patients greffés</i>	375
3.6.1	La décision médicale partagée dans le domaine de la transplantation.....	375
3.6.2	Le développement de l'éducation thérapeutique quant à la greffe pulmonaire	375
3.7	<i>La prise en charge des frais afférents à la greffe</i>	378
3.8	<i>Questionnements éthiques fondamentaux des patients</i>	380
3.8.1	Vivre avec l'organe d'un autre	381
3.8.2	Le statut de greffé	387
4.	DISCUSSION : TRANSPLANTATION VERSUS RECHERCHE MOLECULAIRE ?	390
4.1	<i>La voie prometteuse de la transplantation jusqu'à nos jours</i>	390
4.2	<i>L'alternative transplantation/thérapie de la protéine</i>	391
4.3	<i>Miser sur la trithérapie</i>	393
4.4	<i>Le positionnement associatif en faveur de la nouvelle trithérapie</i>	395
4.4.1	Ce qui est positif.....	398
4.4.2	Ce qui est négatif.....	398
4.5	<i>Trikafta® versus greffe pulmonaire</i>	399
CONCLUSION :		401
1.	LA METHODOLOGIE ET LE CHEMINEMENT DE LA RECHERCHE	403
2.	LES ACQUIS DE LA RECHERCHE	405
2.1	<i>L'empowerment associatif et la démocratie sanitaire</i>	405
2.2	<i>Des acquis transposables à d'autres pathologies/associations ?</i>	407
2.3	<i>L'engagement associatif en faveur de la transplantation pulmonaire</i>	410
3.	LES PERSPECTIVES DE LA RECHERCHE	410
3.1	<i>L'association, voix des patients ?</i>	410
3.2	<i>L'association, appui financier et stratégique de la recherche</i>	412
3.3	<i>L'association, soutien d'une recherche globale pour vaincre la mucoviscidose</i>	415
ANNEXES		418
1.	HISTORIQUE RELATIF AUX GREFFES D'ORGANES ET DE TISSUS (TOUS ORGANES ET TISSUS).....	419
1.1	<i>Une histoire marquée par des hésitations...</i>	419
1.2	<i>...mais une chronologie élogieuse de la greffe d'organes et de tissus.</i>	421
2.	CHRONOLOGIE DES PROGRES EN GREFFE PULMONAIRE	424
3.	LES GRANDS PRINCIPES GENERAUX ET ETHIQUES DU DON D'ORGANES	426
3.1	<i>La justice</i>	426
3.2	<i>Le respect</i>	427
3.2.1	Le respect du corps humain à prélever	427
3.2.2	Le respect de la volonté individuelle quant à la destinée de ses organes	430
3.3	<i>Les principes éthiques actuels du don : consentement, anonymat, gratuité.</i>	431
3.3.1	Le consentement éclairé	431
3.3.2	L'anonymat complet entre donneur et receveur	433
3.3.3	La gratuité de l'acte de don.....	433
3.4	<i>La traduction législative de ces principes dans le droit français</i>	435
4.	CONSIDERATIONS ETHIQUES GENERALES QUANT AUX GREFFES	436
4.1	<i>Une multitude de questions éthiques</i>	436
4.2	<i>L'investissement financier de la transplantation pulmonaire</i>	437
4.3	<i>Ce que disent les institutions européennes en matière de greffes d'organes</i>	438
5.	LES AVIS DU CCNE SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES.....	439
6.	LES IMPLICATIONS LEGALES DE LA PROBLEMATIQUE POSEE PAR LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE EN FRANCE	440

6.1	<i>Le bilan de la carte sanitaire des activités de transplantation</i>	440
6.2	<i>La reconnaissance effective des centres de transplantation</i>	442
6.3	<i>La réorganisation de l'activité de transplantation pulmonaire</i>	445
6.3.1	L'élargissement du pool de donneurs potentiels : les donneurs vivants	447
6.3.2	L'élargissement des critères de sélection des greffons	450
6.3.3	Les prélèvements de donneurs à cœur arrêté (Maastricht III)	451
6.3.4	Autres techniques étudiées pour augmenter le nombre de greffons disponibles	453
7.	PRELEVEMENT ET TRANSPLANTATION A TRAVERS LE MONDE	455
8.	LA PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE ET PLURIDISCIPLINAIRE	459
8.1	<i>Le/la kinésithérapeute</i>	459
8.2	<i>La diététicienne</i>	459
8.3	<i>Le/la psychologue</i>	460
8.4	<i>L'assistante sociale</i>	461
9.	LA GROSSESSE APRES UNE TRANSPLANTATION PULMONAIRE	462
10.	LES CISEAUX MOLECULAIRES CRISP-Cas9	465
11.	LES DIFFERENTES FORMES D'AGREMENT ASSOCIATIF	467
11.1	<i>Intérêt général</i>	467
11.2	<i>Utilité publique</i>	467
11.3	<i>La représentation des usagers (cadre de la loi de 2002)</i>	468
12.	L'EVIDENCE BASED MEDICINE	472
12.1	<i>Présentation générale</i>	472
12.2	<i>Les limites de l'EBM</i>	473
12.3	<i>Médecines alternatives, médecines complémentaires</i>	473
13.	ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET RECHERCHE MEDICALE	475
13.1	<i>Les maladies neuromusculaires</i>	475
13.2	<i>Le sida</i>	476
14.	L'HISTOIRE ASSOCIATIVE DE L'AFLM, PUIS DE VLM	479
15.	UNE ENQUETE ET UN PROGRAMME	485
15.1	<i>L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société »</i>	485
15.2	<i>Le programme « Phare-M »</i>	485
16.	LE ROBOT « LEO » DE L., UN OUTIL D'AIDE A L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE...	487
17.	L'ACCES DES PATIENTS AU DOSSIER MEDICAL ET LA CONVENTION AERAS	488
18.	PARTICIPATION DES PATIENTS AU SEIN DES CONSEILS STATUTAIRES ET INSTANCES DE VLM (SUR DEUX PAGES)	490
19.	L'ASSOCIATION GREGORY LEMARCHAL	491
20.	« VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » FACE A L'ACTION INTERNATIONALE	494

BIBLIOGRAPHIE 498

1.	MUCOVISCIDOSE : PATHOLOGIE, TRAITEMENTS, PRISE EN CHARGE	498
1.1	<i>Ouvrages et revues</i>	498
1.2	<i>Documentation associative (par ordre chronologique)</i>	503
1.3	<i>Textes officiels</i>	505
1.4	<i>Témoignages de patients</i>	505
2.	ASSOCIATIONS DE PATIENTS	506
2.1	<i>Ouvrages et revues</i>	506
2.2	<i>Documentation associative (par ordre chronologique)</i>	516
2.3	<i>Textes officiels</i>	516
2.3.1	Textes de lois	516
2.3.2	Décrets, arrêtés et rapports ministériels	516
2.3.3	Plans de santé publique	517
2.3.4	Code de la Santé Publique	517
2.4	<i>Témoignages de patients</i>	518
3.	LES TRANSPLANTATIONS, LA GREFFE PULMONAIRE	518
3.1	<i>Ouvrages et revues</i>	518
3.2	<i>Documentation associative</i>	534

3.3	<i>Textes officiels</i>	535
3.3.1	Textes de lois :.....	535
3.3.2	Décrets, arrêtés et rapports ministériels :.....	536
3.3.3	Circulaires de la Direction Générale de la Santé	537
3.3.4	Code de la Santé Publique.....	537
3.3.5	Autres sources.....	538
3.3.5.1	Archives de l'Assemblée Nationale :	538
3.3.5.2	Avis du Conseil d'Etat :	538
3.3.5.3	Avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) :	538
3.3.5.4	Avis du Conseil de l'Europe :	538
3.4	<i>Témoignages de patients (par ordre chronologique)</i>	539
4.	GENERALITES EN ETHIQUE BIOMEDICALE	540
	TABLE DES MATIERES	543
	TABLE DES ANNEXES	551

TABLE DES ANNEXES

DEDICACES	3
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	7
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	17
1. INTROÏT : « FERMETURE DE BAL AVEC NOËLIE »	17
2. LA MUCOVISCIDOSE	18
2.1 <i>Quelques généralités</i>	18
2.2 <i>Une maladie génétique</i>	18
2.3 <i>Prévalence de la maladie</i>	19
3. PROBLEMATIQUE	19
4. UNE HYPOTHESE DE TRAVAIL ET DES PISTES DE RECHERCHES ADJACENTES.....	23
4.1 <i>Une collaboration indispensable entre l'association et professionnels</i>	24
4.1.1 L'engagement des patients et de leurs proches.....	24
4.1.2 Un <i>care</i> élargi au monde associatif-patients.....	26
4.2 <i>Des pistes de recherche qui modulent la nécessaire collaboration</i>	28
5. METHODOLOGIE	36
5.1 <i>Introduction</i>	36
5.2 <i>La documentation associative</i>	37
5.3 <i>La bibliographie dans les lieux scientifiques</i>	38
5.4 <i>L'implication personnelle dans l'association</i>	38
5.4.1 Réserve déontologique :	38
5.4.2 La nécessité d'un engagement actif :	39
5.5 <i>Les missions scientifiques</i>	41
5.6 <i>Les journées de travail et les congrès nationaux</i>	41
5.7 <i>Les témoignages d'acteurs</i>	42
5.7.1 Les patients	43
5.7.2 Le siège de l'association	43
5.7.3 Le corps médical et scientifique	43
5.7.4 Les équipes doctorales et les laboratoires	44
6. DEROULE DE LA RECHERCHE MENEÉE	44
PREMIER CHAPITRE : LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE ET DE LA PERSONNE MALADE	48
1. PRECISIONS SUR LA MALADIE	48
2. LES SYMPTOMES DE LA MUCOVISCIDOSE	49
2.1 <i>La particularité de la sueur</i>	50
2.2 <i>La respiration</i>	50
2.2.1 Les symptômes respiratoires	50
2.2.2 Les traitements respiratoires	52
2.3 <i>La digestion</i>	53
2.3.1 Les symptômes digestifs	53
2.3.1.1 Le pancréas	54
2.3.1.2 L'intestin	54
2.3.1.3 Le foie.....	55
2.3.2 Les traitements digestifs	55
2.4 <i>Les symptômes osseux et articulaires et leurs traitements</i>	57
2.5 <i>Les symptômes du tractus sexuel</i>	57

2.6	<i>Les retentissements d'ordre psychologique (anxiété, dépression)</i>	57
2.7	<i>Avant la naissance</i>	58
2.7.1	Le conseil génétique.....	59
2.7.2	Le diagnostic prénatal non invasif (DPNI)	59
2.8	<i>À la naissance : le dépistage néonatal systématique</i>	60
2.9	<i>Le suivi en CRCM</i>	61
2.9.1	Le rôle et le fonctionnement général des CRCM.....	61
2.9.2	Le temps du soin	63
2.10	<i>En phase terminale</i>	66
3.	LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE	67
3.1	<i>Les essais cliniques</i>	68
3.2	<i>La thérapie génique</i>	69
3.3	<i>La thérapie de la protéine</i>	71
3.4	<i>Les molécules actives de thérapie de la protéine :</i>	72
3.5	<i>Les organoïdes</i>	76
3.6	<i>Les « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas 9</i>	77
3.7	<i>Une recherche alternative à plus long terme</i>	78
3.7.1	Les xénogreffes	79
3.7.2	Les cellules souches pluripotentes induites	80
3.7.3	Les ionocytes	81
3.7.4	Les anoctamines de type 1	81
3.7.5	La phagothérapie	82
4.	LES RESULTATS DES TRAITEMENTS.....	82
DEUXIEME CHAPITRE : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE		85
1.	MOTIFS ET INTERETS D'UNE INTERVENTION SOURCE DE PROMESSES	85
2.	QUELQUES NOTIONS JURIDIQUES A PROPOS DES PREMIERES TRANSPLANTATIONS	86
3.	LES RETICENCES DES ANNEES 1970 A 1985	88
3.1	<i>Les avis positifs et les avis défavorables chez les patients/familles...</i>	88
3.2	<i>Un constat mitigé quant aux résultats obtenus</i>	91
3.3	<i>Les réticences du côté médical</i>	94
4.	QUELQUES DONNEES CHIFFREES.....	98
4.1	<i>La situation préoccupante de la pénurie en France : la situation des prélèvements</i>	99
4.1.1	Les conditions et limites du prélèvement	101
4.1.2	Les processus d'attribution des greffons	103
4.1.3	La mort encéphalique	104
4.1.4	Le prélèvement, une intervention de haute technicité.....	105
4.1.5	Le don d'organes de la catégorie Maastricht III	106
4.1.6	Nouvelles dispositions de la loi Touraine en 2014 concernant le don et la greffe	109
4.2	<i>L'inscription des patients en liste d'attente</i>	112
4.3	<i>La situation des transplantations pulmonaires en chiffres</i>	116
4.3.1	Les centres de transplantation	119
4.3.2	L'Agence de la Biomédecine (ABM) -	121
4.3.3	La prise en charge globale par les spécialistes, et le soutien associatif.....	123
5.	LA PRATIQUE DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	125
5.1	<i>Avant la transplantation</i>	125
5.1.1	Des questions et une possible résignation... en vue d'une décision	126
5.1.2	Les douleurs	127
5.1.3	Le soutien psychologique, un pont entre les périodes pré-greffe et post-greffe.....	127
5.2	<i>Les techniques utilisées</i>	129
5.2.1	Des transplantations associées et simultanées.....	129
5.2.2	Le temps de la transplantation pulmonaire	131
5.2.3	La 500 ^e greffe réalisée à l'Hôpital Foch, et les progrès réalisés en dix ans	133
5.2.4	Le reconditionnement pulmonaire « ex vivo ».....	133

5.2.5	L'élargissement des critères d'âge des donneurs	136
5.2.6	La procédure de Super-Urgence Nationale Poumons (SU)	136
5.2.7	Portée éthique et politique du « récit » des innovations techniques récentes.....	138
5.3	<i>Après la greffe.....</i>	140
5.3.1	La réanimation	140
5.3.2	La sortie du service de réanimation	141
5.3.3	Les douleurs physiques post-opératoires.....	141
5.3.4	Les douleurs psychiques.....	144
5.3.5	Le suivi post-greffe	145
6.	LES RESULTATS DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE	145
6.1	<i>Données numériques</i>	146
6.1.1	En termes de taux de survie	147
6.1.2	En termes de sur-complications possibles	149
6.2	<i>Données qualitatives.....</i>	150
6.2.1	Un constat de résultats positifs... ..	150
6.2.2	Une solution de dernier recours !	155
6.2.3	La vie après la greffe	158
6.3	<i>Une nouvelle maladie : l'immunosuppression</i>	160
6.3.1	Le rejet aigu.....	161
6.3.2	La défaillance chronique du greffon pulmonaire	163
6.3.3	Les complications métaboliques	164
6.3.4	Les complications post-opératoires	165
6.4	<i>Avec l'apparition d'une « nouvelle maladie »... celle de nouveaux traitements !.....</i>	165
	TROISIEME CHAPITRE : LA RESSOURCE ASSOCIATIVE	169
1.	LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	170
2.	RAPPEL HISTORIQUE A PROPOS DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	172
3.	LES FONCTIONS ET LES FORMES D'ASSOCIATIONS	173
3.1	<i>Des groupes de patients acteurs de leur vie personnelle</i>	173
3.2	<i>Des groupes d'entraide et de soutien émotionnel</i>	174
3.3	<i>Des groupes de production de connaissances sur la maladie</i>	176
4.	LES DIFFERENTES REVENDICATIONS	180
4.1	<i>Une revendication épistémologique</i>	181
4.2	<i>Une revendication politique.....</i>	182
4.3	<i>L'empowerment, une revendication identitaire.....</i>	183
5.	LES FORMES DE MOBILISATION	185
5.1	<i>La délégation</i>	186
5.2	<i>L'émancipation</i>	188
5.3	<i>Le partenariat</i>	190
5.3.1	Le contexte du partenariat	192
5.3.2	Les principes du partenariat.....	193
5.3.3	L'éducation thérapeutique du patient (ETP)	197
5.3.3.1	Faire appel à l'expérience du patient.....	197
5.3.3.2	La décision médicale partagée (DMP).....	199
5.3.4	Le patient-partenaire	201
5.3.5	Le patient-ressource	202
5.3.6	Le patient-expert.....	204
5.3.7	Le patient-formateur.....	209
5.4	<i>La transformation du système de santé</i>	212
5.5	<i>Les nouvelles formes de communication</i>	215
6.	LES DIFFERENTES FORMES D'AGREMENT.....	217
7.	LA PLACE DES ASSOCIATIONS DANS LA RECHERCHE.....	217
7.1	<i>L'implication financière des associations dans la recherche.....</i>	221
7.2	<i>L'implication réglementaire des associations dans la recherche</i>	223

7.3	Les associations concernées.....	225
QUATRIEME CHAPITRE : L'ASSOCIATION « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE ».....		226
1.	PRESENTATION GENERALE.....	226
2.	L'HISTORIQUE DE L'ASSOCIATION.....	228
3.	LES OBJECTIFS GENERAUX DE L'ASSOCIATION « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE ».....	230
3.1	Objectif « Guérir » (3,5 M€ en 2018, soit 36% des dépenses).....	232
3.2	Objectif « Soigner » (3,1 M€ en 2018, soit 32% des dépenses).....	235
3.3	Objectif « Qualité de vie » (1,5 M€ en 2018, soit 15% des dépenses).....	237
3.4	Objectif « Informer » (1,6 M€ en 2018, soit 17% des dépenses).....	239
4.	LES INSTANCES SCIENTIFIQUES INTERNES A L'ASSOCIATION.....	241
4.1	Le Conseil national de la mucoviscidose.....	241
4.2	Le Comité Stratégique de la Recherche (CSR).....	242
4.3	Le Conseil scientifique.....	242
4.4	Le Conseil Médical de la Mucoviscidose (CMM).....	242
4.5	Le Comité Associatif de Suivi de la prise en charge de la Mucoviscidose.....	243
4.6	Le Comité d'éthique.....	243
4.6.1	La réflexion éthique au sein de VLM.....	243
4.6.2	Le comité d'éthique associatif.....	245
4.7	La plateforme nationale de recherche clinique en mucoviscidose (PNRC).....	249
4.8	Organigramme associatif.....	250
5.	LES RELATIONS ENTRE « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » ET LA RECHERCHE.....	251
5.1	La politique de recherche de l'AFLM vue par un audit de chercheurs.....	251
5.1.1	Les relations avec les entreprises biotechnologiques.....	251
5.1.2	La constitution d'un milieu spécialisé de recherche.....	252
5.1.3	Une fragmentation des activités de recherche.....	252
5.1.3.1	Une double évaluation scientifique et ouverte.....	253
5.1.3.2	La création d'une infrastructure de recherche.....	253
5.1.3.3	Les actions thématiques.....	254
5.1.3.4	Les projets de développement thérapeutiques et diagnostiques.....	254
5.1.4	Le Conseil Scientifique de l'AFLM à la rescousse de l'unité d'action.....	255
5.1.4.1	La participation des patients (constitués en association) à la recherche.....	255
5.1.4.2	Les capacités d'arbitrage et la mise en place du Comité Stratégique de Recherche.....	257
5.2	Les récentes actions de VLM en faveur de la recherche.....	259
6.	LES SOURCES DOCUMENTAIRES.....	262
6.1	Le Registre Français de la Mucoviscidose.....	262
6.2	Les bases de données.....	263
7.	LES RELATIONS ET L'IMPLICATION AVEC LES CRCM.....	264
8.	LES PATIENTS AU SEIN DE L'ASSOCIATION.....	266
8.1	Les différents groupes et conseils.....	269
8.1.1	Le « Groupe Adultes ».....	269
8.1.2	La Mission Patients Adultes.....	270
8.1.3	Le Conseil des Patients (CP).....	271
8.1.4	La Rencontre Annuelle des Patients Adultes.....	273
8.1.5	La Journée Couples.....	274
8.1.6	La Lettre aux Adultes.....	276
8.2	Les patients réunis en association prennent la parole sur certains sujets.....	276
8.2.1	Une nouvelle forme de démocratie sanitaire : l'empowerment des patients.....	276
8.2.1.1	La démarche ascendante de la recherche communautaire.....	277
8.2.1.2	Une vulnérabilité partagée : le care réciproque.....	278
8.2.2	L'éducation thérapeutique en mucoviscidose.....	284
8.2.3	Le patient-expert en mucoviscidose.....	286
8.2.4	Tenir compte des connaissances des patients.....	288
8.2.4.1	La décision médicale partagée (DMP) dans la mucoviscidose.....	288

8.2.4.2	Le groupe « Patients et proches pour la Recherche en Mucoviscidose »	290
8.2.4.3	Les patients-chercheurs	291
8.2.5	Protocoles médicaux versus médecine personnalisée	292
8.2.5.1	Le développement de la médecine personnalisée	293
8.2.5.2	Application de la médecine personnalisée avec les gènes modificateurs	294
8.2.6	La lourdeur des traitements prise en compte	295
8.2.7	L'anticipation des données quantitatives	296
8.2.8	La promotion des médecines complémentaires	297
8.2.8.1	La médecine traditionnelle chinoise (MTC)	299
8.2.8.2	L'hypnose	299
8.2.8.3	La sophrologie	300
8.2.8.4	L'ostéopathie	300
8.2.8.5	Les huiles essentielles	301
8.2.8.6	La réflexologie plantaire	302
8.2.8.7	Autres techniques	302
8.3	<i>L'association « voix des patients », de qui parle-t-on ?</i>	303
9.	LES INITIATIVES PLANIFIEES PAR L'ASSOCIATION VLM ET SES PATIENTS	305
9.1	<i>Le réseau GenMucoFrance</i>	305
9.2	<i>Le Plan Stratégique « Cap 2020 »</i>	306
9.3	<i>L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société »</i>	307
9.4	<i>Le programme « Phare-M »</i>	308
9.5	<i>L'ouverture aux sciences humaines et sociales</i>	309
9.5.1	La journée SHS de juin 2019 à Nanterre	309
9.5.2	L'étude INSPIRE	311

CINQUIEME CHAPITRE : L'IMPLICATION DE « VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » DANS LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE 314

1.	INTRODUCTION	314
1.1	<i>Bref rappel historique</i>	314
1.2	<i>Ce que le mouvement associatif peut apporter à la transplantation pulmonaire</i>	315
2.	L'ASSOCIATION S'ENGAGE EN FAVEUR DE LA TRANSPLANTATION	318
2.1	<i>Un constat : une situation dramatique en 2003</i>	318
2.1.1	Quelques données chiffrées	318
2.1.2	Une activité chirurgicale non-reconnue	319
2.1.3	Les difficultés d'organisation de la chaîne de transplantation	321
2.1.4	L'amélioration des pratiques	322
2.2	<i>Les réactions de « Vaincre la Mucoviscidose » face à ce constat alarmant</i>	323
2.2.1	De la première transplantation aux tous premiers programmes, ou les vingt premières années	323
2.2.1.1	Les pionniers : des médecins et des chirurgiens	323
2.2.1.2	La mobilisation associative	324
2.2.1.3	L'éthique de la transplantation promue par l'association	328
2.2.1.4	Se mobiliser en vue d'une stratégie globale	332
2.2.1.5	Le tournant de l'année 2003	334
2.2.2	Les actions parallèles de l'EFG/ABM	336
2.2.2.1	Un groupe de travail sur le poumon et un audit des équipes de transplantation	336
2.2.2.2	Le prélèvement d'organes comme priorité nationale	338
2.2.2.3	L'offre de soins en matière de transplantation pulmonaire	339
2.2.2.4	Les relations entre VLM et l'Agence de la Biomédecine	340
2.2.3	Le programme quinquennal	342
2.2.3.1	Trente-trois projets de recherche	342
2.2.3.2	Présentation de quelques « projets phares »	344
2.2.3.3	La visibilité des patients lors de la restitution des travaux	346
2.2.4	Le projet COLT, ou les nouveaux défis de la transplantation	347
2.2.5	La promotion du don d'organes en vue de la transplantation	351
2.2.6	Les implications financières associatives	354

2.2.6.1	Des aides institutionnelles, centrées sur la recherche	354
2.2.6.2	Des aides institutionnelles, centrées sur le soin	356
2.2.6.3	Des aides individuelles, centrées sur le patient	357
2.3	<i>La légitimité d'une association de patients pour la mise en œuvre de la transplantation</i>	357
2.3.1	Une implication originale de l'association : le témoignage entre patients	357
2.3.2	L'association participante aux États Généraux de la Bioéthique de 2018.....	360
2.3.3	Le lobbying associatif	361
2.3.4	L'accueil des proches de transplantés en milieu hospitalier	364
3.	LA VOIX DES PATIENTS QUANT A LA GREFFE PULMONAIRE	366
3.1	<i>La médecine personnalisée appliquée à la greffe pulmonaire</i>	366
3.2	<i>Les effets secondaires induits</i>	367
3.3	<i>L'utilisation des corticoïdes</i>	369
3.4	<i>L'apparition de nouvelles maladies, dont le cancer</i>	370
3.5	<i>L'anticipation des données chiffrées en vue de la greffe</i>	373
3.6	<i>Les connaissances des patients greffés</i>	375
3.6.1	La décision médicale partagée dans le domaine de la transplantation.....	375
3.6.2	Le développement de l'éducation thérapeutique quant à la greffe pulmonaire	375
3.7	<i>La prise en charge des frais afférents à la greffe</i>	378
3.8	<i>Questionnements éthiques fondamentaux des patients</i>	380
3.8.1	Vivre avec l'organe d'un autre	381
3.8.2	Le statut de greffé	387
4.	DISCUSSION : TRANSPLANTATION VERSUS RECHERCHE MOLECULAIRE ?	390
4.1	<i>La voie prometteuse de la transplantation jusqu'à nos jours</i>	390
4.2	<i>L'alternative transplantation/thérapie de la protéine</i>	391
4.3	<i>Miser sur la trithérapie</i>	393
4.4	<i>Le positionnement associatif en faveur de la nouvelle trithérapie</i>	395
4.4.1	Ce qui est positif.....	398
4.4.2	Ce qui est négatif.....	398
4.5	<i>Trikafta® versus greffe pulmonaire</i>	399
CONCLUSION :		401
1.	LA METHODOLOGIE ET LE CHEMINEMENT DE LA RECHERCHE	403
2.	LES ACQUIS DE LA RECHERCHE	405
2.1	<i>L'empowerment associatif et la démocratie sanitaire</i>	405
2.2	<i>Des acquis transposables à d'autres pathologies/associations ?</i>	407
2.3	<i>L'engagement associatif en faveur de la transplantation pulmonaire</i>	410
3.	LES PERSPECTIVES DE LA RECHERCHE	410
3.1	<i>L'association, voix des patients ?</i>	410
3.2	<i>L'association, appui financier et stratégique de la recherche</i>	412
3.3	<i>L'association, soutien d'une recherche globale pour vaincre la mucoviscidose</i>	415
ANNEXES		418
1.	HISTORIQUE RELATIF AUX GREFFES D'ORGANES ET DE TISSUS (TOUS ORGANES ET TISSUS).....	419
1.1	<i>Une histoire marquée par des hésitations...</i>	419
1.2	<i>...mais une chronologie élogieuse de la greffe d'organes et de tissus.</i>	421
2.	CHRONOLOGIE DES PROGRES EN GREFFE PULMONAIRE	424
3.	LES GRANDS PRINCIPES GENERAUX ET ETHIQUES DU DON D'ORGANES	426
3.1	<i>La justice</i>	426
3.2	<i>Le respect</i>	427
3.2.1	Le respect du corps humain à prélever	427
3.2.2	Le respect de la volonté individuelle quant à la destinée de ses organes	430
3.3	<i>Les principes éthiques actuels du don : consentement, anonymat, gratuité.</i>	431
3.3.1	Le consentement éclairé	431

3.3.2	L'anonymat complet entre donneur et receveur	433
3.3.3	La gratuité de l'acte de don.....	433
3.4	<i>La traduction législative de ces principes dans le droit français</i>	435
4.	CONSIDERATIONS ETHIQUES GENERALES QUANT AUX GREFFES	436
4.1	<i>Une multitude de questions éthiques</i>	436
4.2	<i>L'investissement financier de la transplantation pulmonaire</i>	437
4.3	<i>Ce que disent les institutions européennes en matière de greffes d'organes</i>	438
5.	LES AVIS DU CCNE SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES.....	439
6.	LES IMPLICATIONS LEGALES DE LA PROBLEMATIQUE POSEE PAR LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE EN FRANCE.....	440
6.1	<i>Le bilan de la carte sanitaire des activités de transplantation</i>	440
6.2	<i>La reconnaissance effective des centres de transplantation</i>	442
6.3	<i>La réorganisation de l'activité de transplantation pulmonaire</i>	445
6.3.1	L'élargissement du pool de donneurs potentiels : les donneurs vivants	447
6.3.2	L'élargissement des critères de sélection des greffons	450
6.3.3	Les prélèvements de donneurs à cœur arrêté (Maastricht III).....	451
6.3.4	Autres techniques étudiées pour augmenter le nombre de greffons disponibles	453
7.	PRELEVEMENT ET TRANSPLANTATION A TRAVERS LE MONDE.....	455
8.	LA PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE ET PLURIDISCIPLINAIRE.....	459
8.1	<i>Le/la kinésithérapeute</i>	459
8.2	<i>La diététicienne</i>	459
8.3	<i>Le/la psychologue</i>	460
8.4	<i>L'assistante sociale</i>	461
9.	LA GROSSESSE APRES UNE TRANSPLANTATION PULMONAIRE.....	462
10.	LES CISEAUX MOLECULAIRES CRISP-Cas9	465
11.	LES DIFFERENTES FORMES D'AGREMENT ASSOCIATIF	467
11.1	<i>Intérêt général</i>	467
11.2	<i>Utilité publique</i>	467
11.3	<i>La représentation des usagers (cadre de la loi de 2002)</i>	468
12.	L'EVIDENCE BASED MEDICINE	472
12.1	<i>Présentation générale</i>	472
12.2	<i>Les limites de l'EBM</i>	473
12.3	<i>Médecines alternatives, médecines complémentaires</i>	473
13.	ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET RECHERCHE MEDICALE	475
13.1	<i>Les maladies neuromusculaires</i>	475
13.2	<i>Le sida</i>	476
14.	L'HISTOIRE ASSOCIATIVE DE L'AFLM, PUIS DE VLM	479
15.	UNE ENQUETE ET UN PROGRAMME	485
15.1	<i>L'enquête « Mucoviscidose, Famille et Société »</i>	485
15.2	<i>Le programme « Phare-M »</i>	485
16.	LE ROBOT « LEO » DE L., UN OUTIL D'AIDE A L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE... ..	487
17.	L'ACCES DES PATIENTS AU DOSSIER MEDICAL ET LA CONVENTION AERAS.....	488
18.	PARTICIPATION DES PATIENTS AU SEIN DES CONSEILS STATUTAIRES ET INSTANCES DE VLM (SUR DEUX PAGES).....	490
19.	L'ASSOCIATION GREGORY LEMARCHAL	491
20.	« VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE » FACE A L'ACTION INTERNATIONALE	494

BIBLIOGRAPHIE 498

1.	MUCOVISCIDOSE : PATHOLOGIE, TRAITEMENTS, PRISE EN CHARGE	498
1.1	<i>Ouvrages et revues</i>	498
1.2	<i>Documentation associative (par ordre chronologique)</i>	503
1.3	<i>Textes officiels</i>	505
1.4	<i>Témoignages de patients</i> :.....	505
2.	ASSOCIATIONS DE PATIENTS	506

2.1	<i>Ouvrages et revues</i>	506
2.2	<i>Documentation associative (par ordre chronologique)</i>	516
2.3	<i>Textes officiels</i>	516
2.3.1	Textes de lois.....	516
2.3.2	Décrets, arrêtés et rapports ministériels :.....	516
2.3.3	Plans de santé publique	517
2.3.4	Code de la Santé Publique.....	517
2.4	<i>Témoignages de patients</i>	518
3.	LES TRANSPLANTATIONS, LA GREFFE PULMONAIRE.	518
3.1	<i>Ouvrages et revues</i>	518
3.2	<i>Documentation associative</i>	534
3.3	<i>Textes officiels</i>	535
3.3.1	Textes de lois :.....	535
3.3.2	Décrets, arrêtés et rapports ministériels :.....	536
3.3.3	Circulaires de la Direction Générale de la Santé	537
3.3.4	Code de la Santé Publique.....	537
3.3.5	Autres sources.....	538
3.3.5.1	Archives de l'Assemblée Nationale :	538
3.3.5.2	Avis du Conseil d'Etat :	538
3.3.5.3	Avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) :	538
3.3.5.4	Avis du Conseil de l'Europe :	538
3.4	<i>Témoignages de patients (par ordre chronologique)</i>	539
4.	GENERALITES EN ETHIQUE BIOMEDICALE	540
TABLE DES MATIERES		543
TABLE DES ANNEXES		551

Résumé

La transplantation pulmonaire bilatérale s'est imposée comme l'intervention la plus prometteuse pour traiter la mucoviscidose, une affection essentiellement respiratoire qui concerne de nos jours plus de 7000 patients en France et 85000 dans le monde.

L'association « Vaincre la Mucoviscidose » s'est particulièrement impliquée depuis une trentaine d'années pour exposer le rapport bénéfices/risques quant à cette opération délicate, en faisant intervenir des patients greffés avec un témoignage optimiste, et en s'appuyant sur des praticiens motivés et engagés. Cependant, la question de la légitimité éthique d'une association de patients se pose pour promouvoir une démarche thérapeutique qui dépasse le cadre strictement chirurgical. Quel caractère opportun et acceptable, quel apport humanisant et respectueux peuvent-ils être apportés par les membres actifs de l'association, à commencer par les patients eux-mêmes ?

Sont entre autres abordées les questions de partenariat et de démocratie sanitaire participative, regroupant les concepts d'*empowerment* des patients regroupés en association, d'expertise expérientielle, d'éducation thérapeutique et de patient-ressource et formateur, le tout au service d'une thérapeutique éprouvée qui reste d'actualité, aux côtés d'options pharmacologiques prometteuses.

Abstract

Bilateral lung transplantation is emerging as the most promising intervention to treat cystic fibrosis, an essentially respiratory disease which today concerns more than 7,000 patients in France and 85,000 worldwide.

The patients' association "Vaincre la Mucoviscidose" has been particularly involved for thirty years to expose the benefit / risk ratio for this delicate operation, by involving transplant patients with an optimistic testimony, and by relying on motivated and committed practitioners. However, the question of the ethical legitimacy of a patient association arises to promote a therapeutic approach that goes beyond the strictly surgical framework. What openness and acceptability, what humanizing and respectful contribution can be attributed by the active members of the association, starting with the patients themselves?

Among other things, questions of partnership and participatory health democracy are addressed, bringing together the concepts of empowerment of patients grouped together in association, experiential expertise, therapeutic education and patient-resource and trainer, all in the service of a proven therapy that remains relevant, alongside promising pharmacological options.