

DIPLOME D'UNIVERSITE

« ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES »

.....

1 – Analyse des besoins, justification de l'action :

L'incidence des hémopathies malignes continue à augmenter principalement en raison du vieillissement de la population. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curateur pour une grande majorité de ces patients. Le nombre d'allogreffe est actuellement en augmentation constante depuis 20 ans. De 2000 allogreffes réalisées en 1990 en Europe, nous sommes à présent à environ 20000 allogreffes en 2012, témoignant de la place croissante de ce traitement dans la prise en charge de ces patients. Cette augmentation a été permise grâce au développement de nouvelles techniques de préparation à la greffe permettant de réaliser la procédure chez des patients de plus en plus âgés, mais également chez des patients ayant des comorbidités jusque là considérées comme rédhibitoires. L'accroissement de cette activité d'allogreffe s'est accompagné par des besoins de plus en plus importants en matière d'équipe médicale et soignante ayant une expertise dans la prise en charge de ce type de patients.

Jusque là en France la formation des médecins hématologues qui réalisent et prennent en charge les patients allogreffés se fait dans le cadre du diplôme d'études spécialisées (DES) en Hématologie où les internes effectuent en général un ou deux semestres maximum de stage dans un secteur réalisant des allogreffes. De plus en plus, il apparaît que cette formation à l'allogreffe paraît insuffisante au regard de la complexité croissante de la procédure qui devient au sein de la discipline hématologique quasiment une spécialité à part entière.

A présent, il n'existe en France ou en Europe aucune formation spécifique complémentaire à la formation hématologique visant à former des médecins qui s'orientent spécifiquement à une pratique dans le domaine de l'allogreffe. D'ailleurs, une analyse récente menée conjointement par la Société Américaine de Greffe de Moelle Osseuse et de Cellules Souches et par le Registre National Américain des donneurs de cellules souches, a souligné l'importance de l'identification de formation spécifique dédiée à l'allogreffe afin de favoriser l'engagement des jeunes médecins dans cette branche de la discipline. Une autre étude récente réalisée par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (octobre 2012) a également mis l'accent sur les besoins croissants en matière de médecins ayant une expertise dans le domaine d'allogreffes pour les années à venir en France.

Pour toutes ces raisons, il nous paraît primordial de proposer une formation de type « Diplôme d'Université » de haut niveau avec une visibilité nationale, voire européenne, qui permettra d'attirer les forces vives voulant acquérir une formation complémentaire en matière d'allogreffe.

2 – Objectifs de la formation

L'objectif de ce DU est de pouvoir assurer une formation par des experts reconnus permettant d'acquérir les connaissances nécessaires pour la prise en charge globale des patients allogreffés. Il s'agit donc d'un programme de formation très axé vers des considérations pratiques, à l'issue de laquelle chaque candidat aura reçu les connaissances nécessaires permettant de :

- § Evaluer les patients candidats à l'allogreffe et les donneurs potentiels;
- § Comprendre et savoir poser les indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en fonction des différentes pathologies ;
- § Connaître les critères d'éligibilité aux différents types de greffe ;
- § Connaître les informations relatives aux risques et bénéfices associés à la procédure, ainsi que les aspects éthiques et réglementaires;
- § Définir le plan du bilan pré-allogreffe et comprendre et connaître les risques des complications péri et post-allogreffes en fonction des différents types de source cellulaire ou encore de conditionnement ;
- § Assurer le suivi des patients en post-allogreffe et savoir établir les stratégies d'immunomodulation ;
- § Comprendre et connaître les modalités de prise en charge des patients allogreffés sur le moyen et le long terme.

Dans le cas d'un exemple type d'un candidat à ce DU issu d'une formation DES d'hématologie, l'objectif est de permettre à un tel candidat de pouvoir exercer en milieu spécialisé prenant en charge

les allogreffés ou encore en milieu moins spécialisé, mais ayant des interactions étroites avec des services d'allogreffes (soins de suites post-greffes).

A notre connaissance, aucune formation focalisée sur les aspects pratiques ci-dessus n'existe en France ou ailleurs en Europe.

3 – Méthodes pédagogiques :

Le programme de formation prévu dans ce DU s'appuiera sur des cours magistraux délivrés par des spécialistes Français ou Européens reconnus dans le domaine. Il s'agit de cours de type 3^{ème} cycle, avec des diapositives de support. En plus de ces cours théoriques, la formation s'appuiera sur des séances d'analyses bibliographiques interactives.

4 – Conditions d'inscriptions

La formation s'adresse essentiellement aux jeunes médecins (assistants, chefs de clinique, jeunes praticiens-hospitaliers), ou internes en médecine inscrits dans le diplôme d'études spécialisées d'hématologie clinique, maladies du sang, médecine interne, oncologie (ou leur équivalent).

La formation est également ouverte à d'autres médecins justifiant d'un intérêt dans ce domaine dans le cadre de leur pratique.

Après avis du comité pédagogique du DU et au cas par cas, la formation peut être ouverte à d'autres spécialistes comme les pharmaciens, les biologistes, les coordinateurs de greffe, les attachés de recherche clinique, ou encore les chercheurs justifiant d'un intérêt dans ce domaine.

Donc les compétences et connaissances requises sont celles par exemple d'une inscription en DES d'Hématologie, d'Oncologie, de Maladies du sang (ou leur équivalent), ou encore être titulaires d'un diplôme d'Etat de docteur en Médecine ou de docteur en Pharmacie.

D'autres diplômes pourront être considérés au cas par cas après évaluation par le comité pédagogique. Idéalement, le nombre de places offertes par an serait d'environ 12 à 18 places.

5 – Durée des études

Le volume horaire global de formation est de 72 heures, dont 60 heures de cours théoriques et 12 heures dédiées à la préparation d'un mémoire de fin d'études et aux séances d'enseignement dirigé (ED) d'analyse d'articles (6 séances d'une durée de 2 heures chacune). En outre, le comité pédagogique du DU identifiera chaque année un certain nombre de séminaires, d'enseignement postuniversitaire ou congrès auxquels les candidats inscrits au DU seront encouragés à participer, dans la mesure où le contenu serait en harmonie avec le programme du DU.

6 – Programme des études

Le programme des cours théoriques est joint en annexe. Les 6 séances d'enseignement dirigé pratique d'analyse d'articles s'appuieront sur des articles scientifiques de la littérature entrant dans les thématiques du DU.

7 - Nombre de sessions par an, durée et rythme :

Cette formation sera organisée au rythme d'une journée d'enseignement par mois d'une durée de 8 heures de cours ou ED par jour, soit au total 72 heures.

8 – Contrôle des connaissances et compétences

Le contrôle des connaissances dans le cadre de ce DU s'effectuera selon les modalités suivantes :

- § Un examen écrit d'une durée de 4 heures, basé sur une analyse d'articles scientifiques : *coefficient 2, note sur 40.*
- § Un mémoire sur un sujet rentrant dans la thématique de la formation : *coefficient 2, note sur 40.*
- § Un examen oral basé sur la présentation du travail de mémoire d'une durée de 15 minutes : *coefficient 1, note sur 20.*

Pour être admis, une assiduité est exigée. Seules des absences dûment justifiées et validées par le conseil pédagogique sont acceptées.

Une moyenne générale est requise.

9 – Composition du jury

Le jury est composé d'hospitalo-universitaires, de praticiens hospitaliers, et de personnalités reconnues dans le domaine (Professeurs M. Mohty, NC. Gorin, O. Legrand, JP. Marie, A. Buzyn, G. Leverger, L. Douay, V. Leblond, D. Blaise, C. Chabannon, N. Milpied, G. Socié, P. Tiberghien, I. Yakoub-Agha, et les Dr R. Peffault de Latour, S. N'Guyen, P. Chevallier, et MT. Rubio).

10 – Evaluation de la formation.

Cette formation sera évaluée régulièrement en se basant sur des indicateurs comme le taux de réussite, mais aussi le nombre d'inscrits et leur origine. Des questionnaires de satisfaction seront également utilisés.

11 - Equipe enseignante – Ressources humaines

L'équipe enseignante sera composée par l'ensemble des membres du jury cités ci-dessus, mais également par des experts nationaux et internationaux en allogreffes.

DIPLOME D'UNIVERSITE

« ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES »

Programme de la formation:

1. Indications de l'allogreffe dans les pathologies suivantes (6h):
 - § Aplasie médullaire
 - § Syndromes myélodysplasiques (SMD)
 - § Leucémie aigue myéloblastique (LAM)
 - § Syndromes myéloprolifératifs (SMP), et leucémie myéloïde chronique (LMC)
 - § Leucémie aigue lymphoblastique (LAL)
 - § Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
 - § Lymphome non-Hodgkinien (LNH)
 - § Maladie de Hodgkin (MH)
 - § Myélome multiple (MM)
 - § Hémopathies non-malignes

2. Critères d'éligibilité à l'allogreffe et Principes de sélection des donneurs (6h)
 - § Bases du bilan pré-allogreffe chez le receveur
 - § Accès vasculaire
 - § Détermination du statut de la maladie à la greffe chez le receveur (évaluation de la maladie résiduelle)
 - § Donneurs familiaux; donneurs non apparentés, sang de cordon et donneur Haplo-identique.
 - § «Qualification» du donneur et bilan pré-don
 - § Suivi post don de cellules souches.

3. Choix et stratégie de collecte du greffon (6h)
 - § Moelle osseuse versus cellules souches de sang périphérique (CSP)
 - § Origine du greffon: apparenté, non apparenté, sang de cordon et haplo-identique
 - § Protocole de mobilisation et de collecte des cellules souches
 - § Critères de qualité et de quantité des greffons médullaires et périphériques
 - § Conditions de préservation d'un greffon
 - § Procédures de manipulation des greffons (érythrodéplétion, T-déplétion, sélection CD34+, expansion de cellules souches...)

4. Modalités des conditionnements à la greffe (4h)
 - § Conditionnement myéloablatif et non myéloablatif
 - § Concept des conditionnements à toxicité et intensité réduite
 - § Agents de chimiothérapie et leur combinaison
 - Avantages et effets secondaires
 - Suivi immédiat et à long terme

5. Suivi post-allogreffe (6h)
 - § «Prise de greffe»
 - § Diagnostic et traitement du rejet primaire et secondaire
 - § Étude de chimérisme
 - § Maladie aigue du greffon contre l'hôte (GVHD)
 - Définition et aspects cliniques

Stratégie de prévention et de traitement

- § Effet «greffon contre leucémie ou tumeur» (GVL ou GVT).
 - § Diagnostic et traitement des rechutes; réinjections de lymphocytes des donneurs (DLI).
 - § Principes de l'immunomodulation post allogreffe
 - § Reconstitution immunitaire
6. Complications aiguës post allogreffe (4h)
- § Complications infectieuses
 - Bactériennes, fongiques, virales, et parasitaires
 - § Syndrome lympho-prolifératif post transplantation (PTLD)
 - § Toxicités et interactions médicamenteuses
 - § Cytopénies
 - § Maladie veino-occlusive hépatique (MVO)
 - § Cystite hémorragique
 - § Microangiopathie thrombotique
7. Bases immunologiques, système HLA, et principes du support transfusionnel (8h)
- § Modèles animaux de transplantation
 - § Typage HLA méthodes sérologique et moléculaire : techniques et contrôle de qualité
 - § Sélection des donneurs familiaux et non apparentés
 - § Système HLA et rejet
 - § Système HLA et maladie du greffon contre l'hôte
 - § Thérapies cellulaires (ex. CTL anti-viraux, cellules mesenchymateuses, cellules NK, etc.)
 - § Sélection des produits sanguins (type de produit, CMV, irradiation...)
 - § Incompatibilité ABO : risques et suivi.
8. Suivi des complications à long terme après allogreffe (4h)
- § Maladie chronique du greffon contre l'hôte
 - § Immunosuppression et corticothérapie au long cours (ostéoporose, nécrose avasculaire, cataracte, etc.)
 - § Immunodéficiência et vaccination
 - § Endocrinopathies
 - § Fertilité, libido et stérilité
 - § Cardiopathies, pneumopathies
 - § Néoplasies secondaires
 - § Qualité de vie
9. Aspects réglementaires et éthiques, gestion de la qualité (6h)
- § Registres des donneurs volontaires
 - § Banque de sang de cordon
 - § Accréditation JACIE
 - § Méthodologie de la recherche clinique et bases statistiques
 - § Réglementation en matière de thérapie cellulaire
10. Spécificités pédiatriques de l'allogreffe (6h)
11. Spécificité des soins infirmiers chez le patient allogreffé (4h)