

COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE

Séance du mardi 9 octobre 2012

Procès-verbal

Liste de présence

Les membres du CMS « PEGh »

Etaient présents

Le Vice-Président

Professeur Jean-François GUERIN

Les membres

Professeur Benoît ARVEILER

Docteur Joëlle BELLAISCH-ALLART

Professeur Alexandra BENACHI

Professeur Louis BUJAN

Docteur Patrice CLEMENT

Professeur Marc DELPECH

Docteur Claude GIORGETTI

Docteur Nathalie LEPORRIER

Madame Agnès LEVY

Professeur Sylvie MANOUVRIER

Professeur Françoise MULLER

Docteur Bernard NICOLLET

Docteur Dominique STOPPA-LYONNET

Professeur Gérard TACHDJIAN

Etaient excusés :

Professeur Marc BONNEVILLE

Professeur Petra DE SUTTER

Monsieur Nicolas FERRY

Monsieur Nikos KALAMPALIKIS

Professeur Paul LANDAIS

Docteur Corinne LE GOASTER

Professeur Philippe MERVIEL

Docteur Michèle SCHEFFLER

Les membres de l'Agence de la biomédecine

ORDRE DU JOUR

POINT D'ACTUALITE	4
APPROBATION DU PROCES-VERBAL DU 10 JUILLET 2012	4
POINTS D'INFORMATION / DISCUSSIONS	5
Elaboration des recommandations « Thromboses et AMP » (Hervé Creusvaux / Ann Pariente-Khayat)	5
Point d'information sur le dépistage de la trisomie 21 (Pascale Lévy)	6
Réflexion sur l'autoconservation des gamètes chez les donneuses nullipares	6
Point d'étape sur les Bonnes pratiques en génétique, après leur passage au Conseil d'orientation (Pascale Lévy)	7
SAISINE	7
Saisine n° 2012-22 : Validation du rapport sur les conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité : Etat des connaissances et propositions (Françoise Merlet)	7

COMPTE-RENDU

PEGh

Sous la présidence du Professeur Jean-François GUERIN

POINT D'ACTUALITE

Emmanuelle Prada-Bordenave indique que l'Agence a signé le contrat de performance en juillet 2012, contrat qui établit une feuille de route pour les 3 années à venir. L'Agence est dans l'obligation de construire un plan PEGh. Par ailleurs, il faut souligner la sortie prochaine du travail conjoint de l'Agence de la biomédecine et de l'INCa sur la préservation de la fertilité.

L'activité législative s'annonce soutenue puisqu'une proposition de loi de sénateurs pour modifier le régime juridique de la recherche sur l'embryon sera mise en discussion au Sénat le 15 octobre 2012. La commission des Affaires sociales du Sénat a également prévu la suppression du régime des études sur l'embryon. L'Agence de la biomédecine reste quelque peu perplexe face à cette initiative parlementaire et **Emmanuelle Prada-Bordenave** rapporte avoir envoyé une note alarmiste aux tutelles.

Emmanuelle Prada-Bordenave rappelle par ailleurs que le prix Nobel de médecine a été attribué au Professeur Shinya Yamanaka et au Professeur John B. Gurdon pour leurs découvertes en matière de reprogrammation des cellules souches adultes en cellules pluripotentes. L'attribution de ce prix permet de focaliser sur la recherche en biologie cellulaire.

Emmanuelle Prada-Bordenave informe enfin le CMS qu'un mémoire sera déposé en cassation au Conseil d'Etat le 11 octobre 2012 pour obtenir l'annulation de l'arrêt de la Cour administrative d'appel de Paris qui a annulé une décision de l'Agence qui avait autorisé un protocole de recherche. Cette démarche est lourde de sens car il est rare qu'un juge interdise une recherche en France.

APPROBATION DU PROCES-VERBAL DU 10 JUILLET 2012

En l'absence de remarques, le procès-verbal du 10 juillet 2012 est adopté à l'unanimité.

POINTS D'INFORMATION / DISCUSSIONS

Elaboration des recommandations « Thromboses et AMP » (Hervé Creusvaux / Ann Pariente-Khayat)

Ann Pariente-Khayat informe le CMS sur le travail entrepris dans le cadre du système d'AMP vigilance. L'Agence de la biomédecine reçoit les signalements (incidents et effets indésirables) de la part des centres d'AMP, notamment en ce qui concerne les thromboses artérielles et veineuses. Entre le 1^{er} janvier 2009 et le 26 septembre 2012, la base comprenait 28 signalements sur un total de 1 276 événements enregistrés (2,2 %). Ces thromboses artérielles et veineuses correspondent à :

- des thromboses jugulaires (4 signalements) ;
- des embolies pulmonaires (4) ;
- des phlébites des membres supérieurs (4) ;
- des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (3) ;
- des AVC (2) et un AIT ;
- un infarctus du myocarde ;
- une phlébite sous-clavière.

Ces événements sont rares mais très graves. Il a été décidé d'élaborer des recommandations dans le champ des thromboses artérielles et veineuses pour la prévention et la prise en charge. Ces recommandations suivent la méthodologie du consensus formalisé d'experts, avec une demande de label de la Haute Autorité de Santé. La méthodologie est organisée autour :

- du pilotage, assuré par un groupe de 9 professionnels qui ont rédigé un argumentaire scientifique et des recommandations ;
- de la cotation, réalisée par 11 membres ;
- de la lecture, qui prévoit qu'entre 30 et 50 membres, experts du sujet ou non, émettront un avis formalisé, tant sur le fond que sur la forme, l'applicabilité, l'acceptabilité et la lisibilité.

Une première partie porte sur l'état des connaissances. Elle mentionne l'ensemble des méthodes de stimulation de l'ovulation et d'AMP, puis décrit le risque de maladies thromboembolique veineuse chez la femme en âge de procréer (en-dehors de l'AMP et au cours de l'AMP) ainsi que le risque de thrombose artérielle. Elle décrit le mécanisme de ces thromboses liées à l'AMP. Il s'agit souvent de thromboses des membres supérieurs et du tronc : cette localisation n'est pas expliquée pour l'heure par des mécanismes physiopathologiques. Les recommandations portent sur la prévention et le traitement de ces thromboses. La phase de cotation est actuellement en cours. Ce travail devrait être finalisé et les recommandations publiées au cours du premier trimestre 2013.

Nathalie Leporrier demande si le cas des patientes atteintes du syndrome de Turner est envisagé.

Jean-François Guérin s'interroge sur la pertinence de priver toutes les patientes atteintes du syndrome de Turner dans la mesure où certaines sont moins à risque que d'autres.

Emmanuelle Prada-Bordenave convient de la possibilité de réactiver une démarche de relecture attentive des recommandations américaines. Elle n'est pas favorable à ce type d'approche consistant à considérer qu'un syndrome de Turner donne lieu à une exclusion totale du don d'ovocytes alors qu'il est manifeste que cette maladie s'exprime de manière diverse. Une approche plus nuancée est nécessaire.

Point d'information sur le dépistage de la trisomie 21 (Pascale Lévy)

Pascale Lévy rappelle que les différentes modalités de suivi du dispositif sont les suivantes :

- le suivi des résultats du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre - la source de données étant les laboratoires de biochimie ;
- le suivi des résultats de trisomie 21 en DPN fournis par les laboratoires de cytogénétique ;
- les résultats de diagnostic post-natal fournis par les laboratoires de cytogénétique, en parallèle d'une enquête spécifique.

En ce qui concerne le suivi des résultats du dépistage test à test, est apparue selon les données de 2011 une montée en charge de l'échographie, davantage d'échographistes ayant obtenu un numéro d'identifiant (+ 23 % par rapport à 2010) et davantage de femmes ayant choisi de bénéficier du dépistage combiné. L'activité individuelle des échographistes a augmenté. Par ailleurs, force est de constater que l'offre de soins n'est pas homogène sur le territoire mais qu'elle s'est améliorée entre 2010 et 2011. Le risque s'élevait en 2011 à 3 % des femmes contre 3,4 % en 2010. La diminution du nombre de femmes du groupe à risque est significative. Une augmentation des MoM de clarté nucale aurait été espérée entre 2010 et 2011 mais la MoM n'évolue pas, passant de 0,83 à 0,82.

Pascale Lévy présente ensuite le suivi des résultats de cytogénétique de trisomie 21 en diagnostic prénatal par le biais de l'exploitation du rapport annuel d'activité. La Valeur Prédictive Positive (VPP) de l'indication s'est améliorée tout comme l'indication sur signe d'appel échographique (SAE). A priori, c'est là un impact positif collatéral du dépistage, à savoir que l'échographie dans sa globalité s'améliorant, les indications globales en cytogénétiques sont donc plus nombreuses. Les laboratoires de cytogénétiques font état d'un effondrement du nombre de caryotypes liés à des amniocenteses, avec une augmentation des villosités choriales. .

En ce qui concerne le suivi des résultats en post-natal, il apparaît que l'on diagnostique plus de trisomie 21, davantage en post-natal qu'en prénatal bien qu'une augmentation soit aussi observée en prénatal. Le nombre de cas de trisomie 21 diagnostiqués en prénatal a augmenté de 0,5 % mais dans une moindre proportion que la fréquence des cas attendus du fait de l'évolution des naissances et de l'avance au diagnostic, et dans une moindre proportion que le nombre total de cas diagnostiqués (+ 3,8 %). Il faut analyser l'activité 2011 pour confirmer l'analyse des tendances. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une augmentation du nombre de femmes sans dépistage ni diagnostic ou du nombre de femmes avec dépistage positif sans diagnostic. L'hypothèse d'une augmentation du nombre de faux négatifs doit donc être envisagée. Pour ce faire, un travail est mené en étroite collaboration avec l'association française des cytogénéticiens de langue française. Une enquête sera effectuée afin de déterminer, lorsqu'un enfant naît avec un diagnostic de trisomie 21, si un dépistage a été réalisé en amont.

Alexandra Benachi évoque le nouveau test de diagnostic prénatal. Elle indique que 2 équipes se sont lancées dans cette démarche en France. Au moins une année de travail sera nécessaire pour mettre en place la technique. Cette démarche ne sera proposée qu'aux patientes à risque. Ce test ne remplace en aucun cas ni l'amniocentèse ni l'échographie.

Emmanuelle Prada-Bordenave ajoute que l'Agence de la biomédecine a été très sollicitée sur ce sujet. Nul ne dispose de la capacité technique et professionnelle de proposer ce test à l'ensemble de la population et la phase actuelle relève encore de la recherche. En aucun cas l'échographie ne doit être écartée du suivi de grossesse car elle reste l'outil principal du suivi de la grossesse.

Réflexion sur l'autoconservation des gamètes chez les donneuses nullipares

Dominique Royère rappelle qu'une réflexion a été menée au niveau du conseil d'orientation. Cette question sera très prochainement abordée dans le cadre de la préparation du texte réglementaire d'application de la loi concernant les donneurs n'ayant pas procréé et la possibilité de leur proposer une conservation de leur propres gamètes à l'occasion du don. L'association de la possibilité d'une autoconservation et d'un don reste

un problème. Les chances qu'un ovocyte congelé puisse donner lieu à une grossesse se situent entre 5 % et 10 % à l'heure actuelle.

Emmanuelle Prada-Bordenave explique que 2 prélèvements ont été proposés par le CO de façon à obtenir un nombre d'ovocytes suffisant pour assurer à la fois le don et la conservation mais sur le plan strictement médical pour la donneuse, ceci est compliqué en termes de bénéfices / risques. De plus, les chances de grossesse à partir des ovocytes conservés sont faibles. Enfin, l'atteinte au principe même du don reste forte puisque la contrepartie, l'autoconservation, devient prépondérante. Ce sujet reste problématique.

Bernard Nicollet rappelle que la législation propose - mais n'impose pas - l'autoconservation à toutes les nullipares et ce, quel que soit leur âge.

Dominique Royère souligne qu'outre la motivation du fait de l'accès à l'autoconservation, il faut prendre en considération la notion de pression de l'entourage, consciente ou inconsciente exercée sur les jeunes donneuses.

Joëlle Belaïsh-Allart suppose qu'il aurait été plus facile d'appréhender ce sujet si une distinction avait été établie entre le problème de l'autoconservation de convenance et celui du don d'ovocytes.

Emmanuelle Prada-Bordenave rappelle qu'une séparation avait été clairement établie par le législateur qui s'était opposé à l'autoconservation de convenance. Tout comme pour un don d'organe, il y a une forte volonté de protéger la donneuse. Il est probable que ces donneuses seront jeunes, voire très jeunes.

Louis Bujan recommande d'accroître la culture autour du don.

Point d'étape sur les Bonnes pratiques en génétique, après leur passage au Conseil d'orientation (Pascale Lévy)

Pascale Lévy rappelle que les bonnes pratiques ont été présentées en juillet 2012. Le document, incluant les modifications du conseil d'orientation, a été envoyé à la Haute Autorité de Santé.

Emmanuelle Prada-Bordenave ajoute que les modifications apportées concernent notamment la situation des mineurs et des majeurs protégés.

SAISINE

Saisine n° 2012-22 : Validation du rapport sur les conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité : Etat des connaissances et propositions (Françoise Merlet)

Françoise Merlet indique que le rapport dresse un état des lieux des connaissances sur les conséquences des traitements du cancer sur la fertilité et élabore des propositions en vue d'améliorer la situation actuelle en France. Si le document a plutôt été bien accueilli, les critiques ont porté sur :

- la composition du groupe de travail (sous-représentation des oncologues adultes au profit des oncologues pédiatres) ;
- la définition de la population ciblée ;
- les réticences des oncologues vis-à-vis du caractère systématique de l'information sur les conséquences des traitements sur la fertilité et les possibilités de la préservation de la fertilité.

Les propositions suivantes ont été très bien reçues :

- la formation des équipes médicales ;
- l'implication des psychologues ;
- la reconnaissance de la spécificité de la prise en charge des très jeunes patients ;
- l'élaboration de supports de communication en lien avec les associations.

Il a été décidé de retenir le terme de « plateforme clinico-biologiques de préservation de la fertilité » dans laquelle agissent des équipes interdisciplinaires formées et expérimentées.

Louis Bujan souligne la nécessité de dialoguer avec les oncologues car il ne comprend pas pour quelle raison il ne faudrait pas informer systématiquement les patients.

Jean-François Guérin convient que l'information des patients n'implique pas d'orienter systématiquement le patient vers une conservation. L'information est donc primordiale ; c'est même un devoir.

Alexandra Benachi différencie 3 groupes auxquels correspondent des problématiques distinctes, soit :

- celui des adultes ;
- celui des enfants ;
- celui des adolescents.

S'il est intéressant de lister les bonnes pratiques, il ne faut pas oublier quels sont les moyens mis à disposition. Les consultations durent très longtemps, en particulier pour les enfants, et la démarche nécessite une prise en charge psychologique lourde. Les équipes risquent donc d'être submergées.

Nathalie Hoog-Labouret souligne un besoin criant d'égalité d'accès à l'information. L'objectif de cette démarche est double, à savoir :

- mettre en place les outils d'information ;
- assurer une accessibilité sur l'ensemble du territoire.

La version finalisée du rapport sera prochainement envoyée aux membres du CMS pour validation dans les 8 à 10 jours à venir.

La séance est levée à 16 heures 45.