

COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE

Séance du mardi 5 février 2013

Procès-verbal

Liste de présence

Les membres du CMS

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 Petra DE SUTTER
Professeur Marc DELPECH
Docteur Claude GIORGETTI
Monsieur Nikos KALAMPALIKIS
Docteur Nathalie LEPORRIER
Madame Agnès LEVY
Professeur Philippe MERVIEL
Docteur Bernard NICOLLET
Docteur Michèle SCHEFFLER
Docteur Dominique STOPPA-LYONNET
Professeur Gérard TACHDJIAN

Etaient excusés :

Professeur Marc BONNEVILLE
Monsieur Nicolas FERRY
Professeur Paul LANDAIS
Docteur Corinne LE GOASTER
Professeur Sylvie MANOUVRIER
Professeur Françoise MULLER

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Direction générale

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, directrice générale

Direction générale médicale et scientifique

Docteur Karim LAOUABDIA, DGA chargé de la politique médicale et scientifique

DGMS - PEGH

Professeur Dominique ROYERE
Docteur Pascale LEVY
Docteur Brigitte SIMON-BOUY
Docteur Françoise MERLET
Docteur Fabienne PESSIONE

DGMS – Pôle sécurité Qualité

Docteur Hervé CREUSVAUX
Docteur Ann PARIENTE KHAYAT

DGMS - Pôle recherche/projets européens

Arnaud DE GUERRA
Samuel ARRABAL

DGMS – Pôle OFAS

Docteur Héléne LOGEROT
Yoel SAINSAULIEU

Mission inspection

Docteur Sixte BLANCHY

ORDRE DU JOUR

PEGH	4
POINT D'ACTUALITE	4
APPROBATION DU PROCES-VERBAL DU 9 OCTOBRE 2012	5
SAISINES	5
Saisine n° 2013-04 : Elaboration des recommandations « Thromboses et AMP » (Hervé Creusvaux / Ann Pariente-Khayat)	5
POINTS D'INFORMATION / DISCUSSIONS	5
Point sur le dispositif de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse (Brigitte Simon-Bouy)	5
Appels d'offres recherche et PEGh : bilan des projets terminés en 2011 et 2012 » (Arnaud De Guerra / Samuel Arrabal)	6
Stratégie PEGh (Dominique Royère)	6
Poursuite des activités des sous-groupes de travail « Eval Centres AMP » et « LOG-AMP » (Fabienne Pessione)	8
Groupe de travail « bonnes pratiques en AMP avec tiers donneur » (Françoise Merlet)	9
Mieux identifier et intégrer les parties prenantes dans les processus de décision et d'expertise (Didier Noury / Christian Jacquelinet)	9

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 14 h 20.

PEGh

Sous la présidence du Professeur Jean-François GUERIN

POINT D'ACTUALITE

Emmanuelle Prada-Bordenave évoque deux points d'actualité. Le premier concerne le texte sur la biologie médicale soumis au Parlement. Une disposition permettait dans les CHU de laisser des non-biologistes travailler sur des activités biologiques : cette disposition a été supprimée. A l'initiative du Ministère, une disposition cible la génétique afin que les titulaires de certains diplômes équivalents puissent être acteurs du domaine concerné. Pour la génétique, un diplôme de génétique pourrait être considéré comme diplôme équivalent. Un amendement pourrait être proposé à l'Assemblée Nationale. Il convient de mobiliser les élus et d'adresser un courrier au rapporteur du texte pour que les politiques comprennent que la situation des généticiens diffère de celle des biologistes de ville. L'organisation rigide de la biologie qui vise à protéger l'exercice de la biologie en ville met d'autres disciplines en situation difficile.

Benoît Arweiler défend ce point de vue en tant que professionnel de la génétique médicale.

Emmanuelle Prada-Bordenave indique que le second point d'actualité concerne l'AMP. Le Directeur Général de la Santé a adressé le 21 décembre 2012 au Président du Conseil de l'Ordre des Médecins une lettre l'alertant sur les pratiques commerciales agressives des centres de reproduction, notamment en Espagne, constatant que certains pratiquaient des rétrocessions de commission et rappelant les sanctions pénales prévues dans le Code pénal. Comme il existe une réelle insuffisance du don d'ovocytes en France, l'Agence doit lui donner une vraie impulsion.

Philippe Merviel rappelle que la loi de juillet 2011 autorise les femmes sans enfants à donner leurs ovocytes mais que le décret d'application n'est toujours pas sorti.

Hélène Logerot précise qu'il existe une mission d'intérêt général dont le périmètre a été revu en 2012 qui regroupe le don de gamètes, l'accueil d'embryon, les surcoûts liés au contexte viral, les surcoûts de l'AMP classique et la préservation de la fertilité. Le Ministère a préféré surseoir sur trois points (AMP en risque viral, les surcoûts de l'AMP classique et de la préservation de la fertilité) en les reportant à 2013.

Yoël Sainsaulieu précise que, pour le don d'ovocytes, le don de sperme et l'accueil d'embryon, dès mars 2013, l'arrêté de campagne précisera les modalités d'attribution de financements spécifiques. Le don d'ovocytes sera financé par palier de 20 dons par an. Les montants prévus pour le don suivent les préconisations de l'IGAS, soit 5 000 euros pour la prise en charge totale du don. Pour le don de sperme, le financement se fera plutôt à l'activité. Les données sont en cours de validation par le Ministère et devraient bientôt être confirmées. Certains centres bénéficieront d'une aide au démarrage.

Emmanuelle Prada-Bordenave estime que les pouvoirs publics ont compris la complexité et le temps requis pour organiser ce don. La vitrification permettrait de faciliter le don puisque la synchronisation entre donneuse et receveuse ne serait plus nécessaire.

Bernard Nicollet considère que puisque la loi de bioéthique devra être révisée, il sera opportun de lever l'interdiction de participation du secteur libéral à l'activité de don de gamètes en collaboration avec le secteur public sous forme de convention par exemple.

APPROBATION DU PROCES-VERBAL DU 9 OCTOBRE 2012

Sous réserve d'intégrer ces modifications, le procès-verbal du 9 octobre 2012 est adopté à l'unanimité. 'PV long = deux modif. de N. Leporrier

SAISINES

Saisine n° 2013-04 : Elaboration des recommandations « Thromboses et AMP » (Hervé Creusvaux / Ann Pariente-Khayat)

Hervé Creusvaux signale que le projet sera présenté, pour labellisation, à la HAS.

Ann Pariente-Khayat rappelle que dans le cadre de l'AMP des thromboses artérielles et veineuses sont des événements rares mais particulièrement graves. Il n'existe pas de recommandation Thromboses/AMP. Un appui méthodologique a été apporté par la HAS. La note de cadrage a été validée par la HAS.

Trois groupes de travail ont été constitués : un groupe de pilotage de neuf professionnels qui a élaboré les questions et rédigé un argumentaire scientifique de 208 pages et des recommandations (153 propositions et 35 pages) ; un groupe de cotation de 11 membres qui a coté les recommandations lors de deux réunions ; un groupe de lecture constitué de 56 membres concernés par le thème, experts ou non du sujet, qui a donné un avis formalisé sur le fond, la forme, l'applicabilité des recommandations, leur acceptabilité et leur lisibilité. Les sociétés savantes concernées ont été sollicitées ainsi que l'ESHRE et l'ANSM, des professionnels spécialistes en gynécologie, en endocrinologie, en médecine générale..., des sages-femmes et des associations de patients. Une réunion, prévue le 6 février, associera le groupe de cotation et le groupe de pilotage afin de finaliser les recommandations. Les documents seront ensuite mis en ligne sur le site Internet, relayés aux sociétés savantes et communiqué au congrès de l'ESHRE en juillet 2013 ainsi qu'à la réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance programmée à Rouen en septembre 2013.

Philippe Merviel fait état d'une étude danoise qui montre une multiplication par sept du risque de thrombose au cours du premier trimestre de la grossesse après fécondation in vitro.

Jean-François Guérin estime que le travail est très bien documenté.

Emmanuelle Prada-Bordenave explique que la labellisation par la HAS permet de diffuser les recommandations plus largement aux professionnels de santé, notamment aux médecins généralistes et donne au rapport une garantie méthodologique et une portée plus large.

Les recommandations sont validées à l'unanimité.

POINTS D'INFORMATION / DISCUSSIONS

Point sur le dispositif de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse (Brigitte Simon-Bouy)

Brigitte Simon-Bouy indique qu'en 2011, 406 000 femmes ont opté pour un dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre soit 50 % des naissances. Seules 3 % des femmes sont dans la zone à risque alors que la valeur cible attendue était de 5 %, ce qui s'explique par le fait que la médiane de MoM des échographistes

n'est pas de 1, valeur cible attendue, mais de 0,82. Les pratiques d'échographies doivent donc être surveillées pour obtenir une plus grande homogénéité.

L'association des cytogénéticiens mène actuellement une enquête pour observer le parcours des femmes ayant donné naissance à des enfants atteints de trisomie 21. Une réflexion avec la HAS vise à déterminer si le seuil de 1 pour 250 doit être modifié. Le taux d'amniocentèse diminue globalement, passant de 11 % en 2007, toutes indications confondues, à 10 % en 2008 et à 6,6 % en 2010, année où le premier trimestre a été introduit, et à 5,4 % en 2011.

En 2010, 453 diagnostics post-natals de trisomie 21 ont été enregistrés contre 535 en 2011. Il faut surveiller si la diminution importante du nombre d'amniocentèses explique cette hausse. L'enquête sur le parcours obstétrical des femmes permettra de savoir si le dépistage n'a pas été réalisé ou si les femmes n'étaient pas dans la zone à risque du dépistage.

Appels d'offres recherche et PEGh : bilan des projets terminés en 2011 et 2012 » (Arnaud De Guerra / Samuel Arrabal)

Samuel Arrabal précise que l'appel à projets, ouvert le 25 septembre, a été clôturé le 13 décembre. Le CMS sélectionnera les projets le 9 avril. Cinq thèmes ont été définis :

- Sciences humaines, économiques et sociales, santé publique, épidémiologie et/ou éthique,
- Sécurité et qualité des pratiques, en matière d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal et préimplantatoire, et de génétique
- Amélioration des méthodes et techniques en matière d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal et préimplantatoire, et de génétique,
- Qualité des gamètes
- Préservation de la fertilité

68 projets ont été reçus, contre 41 en 2012. 37 concernent le thème « amélioration des techniques pharmacologie et greffe ».

27 rapports finaux ont été reçus en 2011 et 2012. Ces projets datent de 2006, 2007, 2008 et 2009. 18 rapports ont abouti à au moins un article. Au total, 30 articles sont recensés ainsi que 48 présentations en congrès internationaux et cinq chapitres dans des ouvrages.

Le résumé des projets sélectionnés figurera sur le site institutionnel. Chaque année, une présentation sera faite en CMS. Enfin, lors des journées de l'Agence des 30 et 31 mai 2013, une session de posters sera organisée.

Nikos Kalampalikis estime que l'Agence ne valorise pas suffisamment sa contribution à ces rapports. Il devrait être possible de télécharger les rapports en ligne car ils sont une véritable ressource.

Jean-François Guérin indique que les projets sont désormais portés par deux experts extérieurs au CMS et un rapporteur du CMS ce qui permet de traiter tous les projets équitablement.

Stratégie PEGh (Dominique Royère)

Dominique Royère rappelle le contexte. Dans le domaine de la PEGh, les missions de l'Agence sont de promouvoir un accès équitable aux soins ainsi que la sécurité sanitaire et la qualité des soins, de permettre l'évaluation et la transparence des résultats, d'anticiper les évolutions ou les transitions technologiques, et de développer des actions de communication visant à mieux faire appréhender ces domaines et notamment à promouvoir les activités de don de gamètes. L'Agence a réalisé des actions en élaborant des bonnes pratiques, en repérant l'activité des centres pour évaluer l'offre de soins... Les missions confiées à l'Agence,

définies par la loi de 2004, n'avaient pas pu être toutes couvertes car il fallait satisfaire des préliminaires avant de mettre en place tous ces éléments. La couverture de ces missions a été envisagée sous forme d'une stratégie avec un plan d'action concernant la PEGh. La réalisation d'un tel plan suppose des collaborations avec l'ensemble des parties prenantes telles que les acteurs institutionnels du système de santé (comme les Agences régionales de Santé,) les sociétés savantes et les professionnels de santé, et les associations de patients et d'usagers ou les représentants de la société civile. Une articulation avec les différents plans nationaux doit être prévue en lien avec les domaines de la PEGh, comme le plan Cancer ou le plan maladies rares.

La stratégie proposée dans le cadre du contrat d'objectifs et de performance 2012-2015 se décline en quatre objectifs et couvre toutes les activités réalisées dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines (PEGh) :

- Promouvoir un accès équitable à des soins de qualité ;
- Augmenter la qualité et la sécurité des soins ;
- Développer les actions d'évaluation des activités et des résultats mais aussi de suivi dans un souci de transparence et d'information ;
- Anticiper le développement ou les transitions technologiques.

Ces objectifs se divisent en objectifs spécifiques et en actions jalonnées d'indicateurs de suivi permettant de constater leur progression et d'opérer d'éventuels réajustements et des indicateurs de résultat final si nécessaire.

Philippe Merviel juge le plan très ambitieux.

Claude Giorgetti demande des précisions sur le suivi des enfants.

Dominique Royère répond qu'à partir des données recueillies individuellement, consolidées et validées, il sera possible de dresser un premier bilan de l'état de santé des enfants à la naissance. Il sera ensuite possible, dans un objectif de santé publique, de suivre l'état de santé des enfants à long terme grâce aux interactions avec la CNAM et la base SNIIRAM.

Bernard Nicollet souhaite savoir s'il est envisagé d'élargir l'accès au DPI en France à d'autres régions dans le Plan PEGh. Par ailleurs, il demande si la France doit se soumettre aux directives européennes.

Emmanuelle Prada-Bordenave rappelle que les directives fixent, pour chaque Etat, des objectifs à atteindre. Les autorités communautaires ont lancé la réécriture de la directive Tissus cellules de 2004 et des directives annexes. L'Agence de la biomédecine participe à ce travail par des actions directes, dans le groupe de travail aux côtés de la DGS, et dans les projets européens qui préfigurent les futurs textes.

Karim Laouabdia précise que l'Europe n'intervient que dans le domaine de la qualité des soins et de la sécurité sanitaire. L'organisation des soins sur le territoire relève de la responsabilité des Etats.

Emmanuelle Prada-Bordenave confirme par ailleurs que la France ne compte que quatre centres de DPI. Il convient maintenant d'attendre le plein d'effet de l'octroi aux centres actuels des nouveaux moyens octroyés. La MIG fixait comme objectif de diviser par deux le délai d'attente et d'obtenir 250 tentatives par centre et ces objectifs ne sont toujours pas atteints. La dotation s'élève à un million d'euros par centre.

Poursuite des activités des sous-groupes de travail « Eval Centres AMP » et « LOG-AMP » (Fabienne Pessione)

Fabienne Pessione rappelle que, dans ses missions, l'Agence prévoit la publication régulière des résultats de chaque centre d'assistance à la procréation, selon une méthodologie prenant en compte les caractéristiques de la patientèle.

Pour réaliser cette évaluation des résultats, l'Agence dispose de deux sources d'information. La première est le registre national des FIV qui recueille des données médicalisées pour toutes les tentatives de tous les couples entrant dans une démarche de FIV en France. L'autre source d'évaluation réside dans les données recueillies dans les rapports annuels d'activité. Pour mener ce travail, deux groupes de travail ont été constitués avec les professionnels : LOG-AMP pour améliorer l'exhaustivité et la qualité des données disponibles dans le registre et un groupe de travail sur l'évaluation et sur la méthodologie.

Le principe de l'évaluation vise à comparer les résultats des centres à la moyenne nationale par la méthode graphique du *funnel plot* qui ne classe pas les centres puisqu'il n'y a pas de test statistique permettant de comparer les centres entre eux. L'objectif est d'identifier les centres qui se trouvent en dehors de la norme avec une standardisation qui prend en compte les caractéristiques de la patientèle. La mesure est reproductible et permet de comparer les évolutions dans le temps.

Joëlle Belaish-Allart constate que l'effet lié aux femmes âgées de 38 à 42 ans n'est pas du tout neutralisé.

Fabienne Pessione précise la méthode, définie lors de deux réunions du groupe de travail « Eval-AMP », inclut les tentatives de FIV à partir d'embryons frais réalisées en 2010. Deux indicateurs d'évaluation ont été retenus : l'efficacité des tentatives ou le taux d'accouchement par ponction et la qualité ou la fréquence des grossesses multiples dans les centres. Deux *funnel plot* seront donc communiqués.

Dominique Royère juge important de s'approprier le concept de standardisation qui prend en compte les variables telles que les caractéristiques de la patientèle pour ajuster les écarts entre les centres. Dans le futur, il conviendra de chaîner les événements entre eux et de suivre l'évolution des patientes ayant subi une ponction jusqu'à l'épuisement de ses tentatives. La notion d'efficacité cumulée permettra de s'affranchir du problème récurrent du rang de la ponction. Enfin, l'objectif et l'ambition de l'Agence n'est pas de communiquer sur les résultats de l'AMP mais sur la méthodologie. Ces résultats seront restitués aux centres individuellement et qu'ils pourront alors revenir vers l'Agence pour échanger et obtenir des résultats consolidés.

Karim Laouabdia constate que la discussion était la même pour les organes. Les ajustements permettent d'éliminer les différences et neutralisent les effets négatifs liés à la patientèle.

Fabienne Pessione précise que cet ajustement ne doit être fait que sur les caractéristiques de la patientèle.

Dominique Royère ajoute que l'analyse devient intéressante une fois les résultats standardisés. Si un centre sort du *funnel plot*, il est possible de regarder plus précisément sa pratique sur la base, par exemple, du taux de top embryons pour affiner l'analyse dans un second temps.

Emmanuelle Prada-Bordenave répond que l'Agence n'a jamais communiqué les résultats des centres de manière proactive. L'Agence a toutefois communiqué sur la méthode. Les résultats moins bons permettent de procéder à une analyse et de comprendre les raisons (manque de moyens, problèmes techniques...). Pour la greffe, les résultats sont présentés aux centres pour vérifier qu'ils ne comportent pas d'erreurs, échanger et comprendre ; ils sont ensuite communiqués lors d'un congrès ; enfin, le *funnel plot* est mis en ligne sur le site professionnel de l'Agence.

Bernard Nicollet rappelle que la publication des résultats est rendue obligatoire par la loi de 2011.

Fabienne Pessione précise que les deux groupes de travail sur la méthodologie se sont réunis en juin 2012 et en janvier 2013. La stratégie a été validée en groupe de travail Stratégie AMP. Un courrier a été envoyé aux équipes pour les informer de cette démarche. Les équipes recevront leurs résultats en avril 2013, avec le *funnel plot*.

Groupe de travail « bonnes pratiques en AMP avec tiers donneur » (Françoise Merlet)

Françoise Merlet indique qu'une nouvelle disposition de la loi de 2011 prévoit que l'Agence propose des règles de bonnes pratiques en AMP avec tiers donneur au Ministère pour réviser ensuite l'arrêté. Il s'agit de préciser le décret « donneur n'ayant pas encore procréé » et peut-être de mettre également à jour d'autres règles des bonnes pratiques d'AMP qui datent du 3 août 2010. Un groupe de travail sera constitué avec des représentants des sociétés savantes pour élaborer ces bonnes pratiques.

Mieux identifier et intégrer les parties prenantes dans les processus de décision et d'expertise (Didier Noury / Christian Jacquelinet)

Christian Jacquelinet indique que le point présenté vise à renforcer la démocratie sanitaire. L'enjeu est d'associer davantage les parties prenantes (associations, sociétés savantes, laboratoires, politiques, centres de recherche...) au cadrage de l'expertise et à sa restitution.

Les parties prenantes potentiellement impliquées dans les trois champs de compétences de l'agence peuvent être toute personne morale ou individuelle extérieure à l'organisme d'expertise et n'intervenant pas dans le pouvoir de décision, ayant un intérêt dans le champ de l'expertise.

La participation des parties prenantes ne sera pas systématique mais interviendra au cas par cas sur des thèmes de travail pré-identifiés par les pilotes des groupes de travail et validés par le CODIR. Le groupe de travail serait le lieu idéal mais non exclusif pour prendre en compte au cas par cas le point de vue des parties prenantes concernées par un sujet particulier les impliquant. Le pilote du groupe de travail précise les grands thèmes abordés par le groupe et, pour chaque thème, les parties prenantes concernées et le moment et les modalités de leur participation.

Les parties prenantes donnent leur avis, soit au cours d'une séance, soit sur un document de travail qui leur est transmis, soit par une expression sur un forum de discussion ouvert aux parties prenantes. La composition du CO ou du CMS est fixée par arrêté ou décision. Il n'est pas jugé utile d'y inclure *a priori* d'autres parties prenantes que celles déjà représentées. Il est proposé de procéder aussi au cas par cas : les parties prenantes consultées en amont seront mentionnées dans les saisines ; les présidents peuvent au besoin faire procéder à l'audition complémentaire de parties prenantes s'ils le jugent utile.

La séance est levée à 17 heures 15.