

PV de la réunion du CA du 16 Mai 2019

Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

Membres présents : Martine DOCO, Chantal MISSIRIAN, Isabelle LUQUET, Nicolas GRUCHY, Pascale KLEINFINGER, Charles COUTTON, Nathalie AUGER, Philippe LOCHU

Excusés Christine LEFEBVRE, Florence N'GUYEN, Marc Antoine BELAUD-ROTUREAU, Vincent GATINOIS

1. PV précédent à valider

Le PV est validé à l'unanimité des présents.

2. Nouveaux membres

Dehbi Hind et Paul Kuentz : Validés

3. Point Achropuce avec Valérie Malan

Discussion d'avoir une charte de fonctionnement pour le réseau Achropuce comme l'a fait le NGS-diag. Un premier draft a été fait par Valérie. Elle va nous la faire passer pour relecture (en PJ du PV).

Discussion autour de la journée du 19 Juin couplé avec la matinée des EEQ : bilan Achropuce, bilan groupe travail, présentation BANCCO, discussion avec Jean Muller aussi. Répartition : bilan et les 3 GT le matin et AM : EEQ, BANCCO et Jean Muller (NGS diag) + cas clinique

Lieu : Salle à Necker (amphi Robert Debré)

Sponsor Enzo et Agilent pour le repas : 5 min de communication chacun.

Inscription pour la journée : demander à Vanessa pour la gestion des inscriptions.

Faut-il payer 5 euros l'inscription au réseau ? Le CA ne juge pas l'utilité de faire payer la participation au réseau.

Demander une « inscription obligatoire » aux membres pour connaître rapidement le nombre de participants (et retour traiteur). De plus le nombre de places sera limité par la capacité de la salle.

Il n'est jugé nécessaire que Vanessa soit présente. On éditera le listing avec signature à l'entrée de l'amphi comme pour la journée thématique.

Un nouveau site internet est en train d'être réalisé par Valérie. Le site peut-il être hébergé sur le serveur de l'ACLF ? L'ACLF acceptera de payer l'hébergement du site.

4. Point GFCH avec Florence

Pas abordé en l'absence de Florence.

5. Bulletin des activités 2018

Il est impératif de donner le résumé des activités de chacun des membres du bureau à Vanessa pour les années 2018 et 2019.

6. Point trésorerie

Il est nécessaire de prendre RDV avec la banque pour que Pascale Kleinfinger puisse avoir la signature et un « accès trésorier » sur le site.

La question est posée de faire les cotisations par virement bancaire via le site de l'ACLF comme cela se fait pour l'ANPGM. Cela demandera peut être de revoir/refondre le site internet (voir avec Cyril).

7. Préparation du congrès de Grenoble

L'affiche du colloque est finalisée.

Idées de thématique : Epigénétique ? ADN libre : nouveautés ; WGS ; cessions : DPN ; post ; Onco-Hémato ; Test pré-conceptionnels, loi de bio-éthique, Intelligence artificielle ; Médico-légale.

Il a été discuté d'inclure l'inscription au gala avec l'inscription au congrès. La seule limite sera le nombre de places maximum du restaurant.

Il a été discuté aussi de la possibilité de faire un buffet dinatoire pour le repas de gala.

Il faut très rapidement faire apparaître sur le site du colloque un mot d'accueil et de présentation du colloque ainsi qu'un synopsis du programme.

La veille du début du colloque se tiendra la restitution des EEQ.

Enfin, il a discuté du format de présentation des posters : papier ou électronique.

8. Point congrès de St Malo (virement de Mr Ginestet et ATC)

Il faut recontacter rapidement M Ginestet pour savoir où en est le versement du congrès de Saint Malo et permettre à l'ACLF de reverser sa part à l'ATC.

9. Journée thématique de novembre autour du guide de bonne pratique

A coupler avec l'AG annuelle + restitution EEQ. La date du 20 Novembre 2019 est proposée.

10. Révision des lois de bioéthique

A priori il y aura une présentation de la proposition loi en Juin à l'assemblée.

11. Réunion des laboratoires participants aux EEQ

Cf point 9.

12. Point réunions CMS à l'ABM

Les rapports du CMS de Février sont joints au PV. La prochaine réunion du CMS (Avril-Mai) concernera le choix des projets pour l'AO de l'ABM.

13. Point réunions COFRAC

SH GTA 16 : guide technique pour le NGS devrait bientôt sortir

Des difficultés ont été rencontrées sur la rédaction de sur l'externalisation de la bio-informatique à des prestataires qui ne sont pas des laboratoires. Le guide devrait donc au final ne pas aborder cette question

14. La réunion des assises

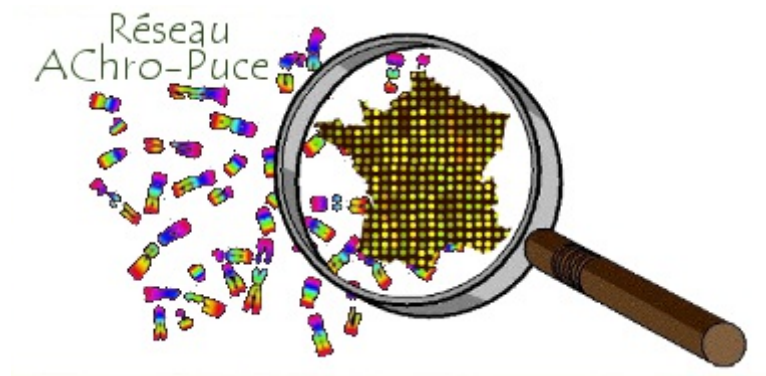
Le préprogramme a été défini (cf doucement joint au PV). Pour les communications sélectionnées il y aura des sessions par pathologie et transdisciplinaire (clinique, biomol, cyto, fondamentale, thérapeutique etc...)

15. Guide des bonnes pratiques

La question est posée sur la nécessité de mettre à jour le guide du DPNI en même temps que la révision du guide pour les autres techniques. Il semble notamment important d'intégrer le suivi de l'arrêté du DPNI et les nouveaux SAE.

16. Divers

Il a été discuté de la possibilité d'attribution des agréments en constitutionnel par l'ARS et non plus par l'ABM comme dans le cadre du prénatal.



CHARTRE DU RESEAU AChro-Puce

INTRODUCTION

L'Analyse Chromosomique sur Puce ADN (ACPA) est une méthode d'exploration chromosomique du génome qui a un pouvoir de résolution très supérieur à celui du caryotype. En postnatal, l'étude par ACPA des patients présentant une déficience intellectuelle et/ou des malformations congénitales a permis la mise en évidence d'environ 12 % d'anomalies chromosomiques non visibles sur le caryotype. Ainsi, l'ACPA est devenue l'examen de première intention pour l'analyse génomique de ces patients (Miller DT et al. Am J Hum Genet 2010). L'application de l'ACPA en prénatal a été plus tardive du fait de la détection de déséquilibres génomiques dont l'impact clinique est difficile à prédire. Néanmoins, la mise en évidence d'environ 6-10% d'anomalies chromosomiques chez les fœtus présentant des malformations congénitales a conduit à l'implémentation de cette technique dans de nombreux centres au niveau national.

Dès 2007, la **Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS)** devenue depuis **Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)** a soutenu le transfert de l'ACPA en diagnostic chez les patients ayant un syndrome malformatif et/ou une déficience intellectuelle. Au total **12 centres coordonnateurs**, en relation avec **44 Centres Hospitalo-Universitaires (CHU)** répartis sur l'ensemble du territoire, ont été retenus pour mettre en place une plateforme dédiée. Rapidement, un réseau national regroupant l'ensemble des laboratoires a été constitué, le **réseau AChro-Puce**.

OBJECTIFS DU RESEAU AChro-Puce

AChro-Puce a pour mission de réunir l'ensemble des laboratoires de Cytogénétique et de Génétique moléculaire ayant mis en place l'ACPA en routine pour le diagnostic des pathologies constitutionnelles en pré et postnatal.

Le Réseau permet d'établir un lien et des échanges entre les différents laboratoires qui ont implémentés cette technique.

Chaque année, le Réseau élabore un bilan d'activité de tous les laboratoires qui est transmis à l'**Agence de La Biomédecine (ABM)**.

Le Réseau a également pour mission d'établir, par l'intermédiaire de groupes de travail, des guides de bonne pratique pour le diagnostic prénatal et postnatal. Les aspects éthiques soulevés par la détection de certains variants génomiques (ou *Copy Number Variants* - CNVs) sont considérés lors de l'élaboration de ces guides.

En 2020, les Laboratoires de Biologie Médicale doivent avoir être accrédités par le **COFRAC (Comité Français d'Accréditation)** pour l'ensemble des analyses qu'ils proposent. Dans ce cadre, les guides de bonne pratique du Réseau AChro-Puce constitueront des documents de référence sur lesquels les laboratoires pourront s'appuyer dans leur démarche d'accréditation.

Le Réseau doit consolider la **Banque Nationale de CNV Constitutionnelles (BANCCO)** qui répertorie les CNV identifiés dans les différents laboratoires en les incitant à l'incrémenter régulièrement. Cette base constitue une aide pour l'interprétation des déséquilibres génomiques ainsi qu'un outil facilitant les travaux scientifiques collaboratifs.

RESPONSABLE DU RESEAU AChro-Puce

Le(la) responsable du réseau AChro-Puce est nommé par le conseil d'administration de l'**ACLF (Association des Cytogénéticiens de Langue Française)** pour une durée de 2 ans. Le(la) responsable est secondé(e) par une personne désignée par le réseau **NGS (Diag NGS = Next Generation Sequencing ; Diag = Diagnostic)**.

PERSPECTIVES

Dans l'avenir, l'émergence des nouvelles techniques de séquençage à haut débit permettant la détection des variants de structure équilibrés ou déséquilibrés ainsi que les variants nucléotidiques impose une réflexion sur le devenir du réseau AChro-Puce et son rapprochement avec le réseau **NGS-Diag (NGS = Next Generation Sequencing ; Diag = Diagnostic)**. Dans ce cadre, le réseau NGS Diag nomme un(e) responsable qui aura pour mission de proposer,

avec le(la) responsable du réseau AChro-Puce, des modalités de mise en place d'un futur réseau commun de génomique.

FINANCEMENT

L'implémentation des plateformes d'ACPA au niveau national a été financé par la DHOS. Le Réseau AChro-Puce ne reçoit pas de financement public.

PRE-REQUIS POUR ADHERER AU RÉSEAU ACHRO-PUCE

Le laboratoire souhaitant adhérer au réseau Achro-Puce doit avoir mis en place l'ACPA en routine pour le diagnostic des pathologies constitutionnelles en pré et/ou postnatal. Il doit également être accrédité ou s'être engagé dans une démarche d'accréditation.

Il est exigé au laboratoire d'être autorisé à réaliser des examens de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et/ou de génétique moléculaire en pré et /ou postnatal, délivrées par **les Agences Régionales de Santé (ARS)**.

De même, les biologistes affiliés à ces laboratoires doivent posséder un agrément pour la pratique des examens des caractéristiques génétiques (limités ou non à la cytogénétique) d'une personne à des fins médicales.

Il est demandé qu'un ou plusieurs biologistes du laboratoire concerné soit affilié à une société savante du domaine : **l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) et/ou l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM)**.

Le laboratoire s'engage à respecter les guides des bonnes pratiques émanant du réseau AChro-Puce. Il devra également suivre les aspects réglementaires édictés par les autorités publiques et les agences de santé.

Acronymes

ABM : Agence d'Accréditation de Biomédecine
ACLF : Association des Cytogénéticiens de Langue Française
ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ANPGM : Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
BANCCO : Banque Nationale de CNV Constitutionnelles
CHU : Centres Hospitalo-Universitaire
COFRAC : Comité Français d'Accréditation
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DGOS : Direction Générale de l'Organisation des Soins
NGS : Next Generation Sequencing

Compte-rendu du Comité Médical et Scientifique de l'Agence de la Biomédecine

Mardi 12 février 2019 de 14h à 17h00 A l'Agence de biomédecine – salle du conseil

1. Points d'actualité

o Présentation de l'Agence (Anne Courrèges)

Mme Courrèges rappelle l'histoire, le rôle et les fonctions de l'ABM.

Rappelle les grands principes et valeurs de l'agence : équité, transparence, éthique et solidarité => garantir la confiance des professionnelles de santé des patients et du public.

Champs d'activité : Greffe, AMP, cellules souches, génétique et embryologie

Sous tutelle du ministère chargé de la santé

ABM : agence sanitaire et un opérateur de la loi (ne fait pas la loi mais l'applique et la met en œuvre sur un paramètre précis et éclaire les pouvoirs publics par son expertise)

Certaines équipes de l'ABM sont déployées dans les différentes régions notamment pour les greffes et le prélèvement de cellules souches.

Donne des avis sur les ARS pour les autorisations, propositions pour les règles de bonnes pratiques (AMP, génétique, DPN)

Autorisation pour le DPN DPI, AMP (déplacement de transfrontalier, techniques) recherche sur l'embryons et cellules souches...

Agrément des praticiens (post natal et DPI)

Mission de contrôle avec possibilité de sanction administrative (pouvoir d'inspection et de suspension ou retrait)

CA : 37 membres, présidente actuelle Pr Sophie Caillat-Zucam ; rôle : orientations générales, budget, subventions, dons etc...

COrientation : 31 membres, nommés par le ministre de la santé, président actuel JF Guérin. Représentant de la sphère politique, monde scientifique, associations

Regarde éthique sur les questions médicales et scientifiques

Consulté pour les autorisations DPN, DPI

Définir les critères d'appréciation de la formation des praticiens, peut saisir ou être saisi par le CCNE

CMS : 2 collèges : greffe et PEGh

Président Pr A Benachi

Experts médicaux et scientifiques ; rôles : contribuer à la coordination scientifique des travaux d'experts dans les différents champs de compétence de l'Agence

Plans stratégiques

Renforce les greffe rénale, prioriser le devpt du don de gamètes etc...

10 sites d'information sur le Web

o Présentation des membres de la nouvelle mandature 2019-2022

Tour de table

o Présentation de la direction PEGh (Philippe Jonveaux)

Procréation-Embryologie et Génétique Humaine (PEGh)

Procréation : don, AMP, préservation de la fertilité

Pole génétique : DPN, DPI , postnatal

Pole Evaluation biostatistique : évaluation, recueil et analyse des données d'activité. Cartographie, fiches régionales pour les ARS, rapport scientifique (ex T21) => aide à la décision des plans de santé publique etc

Rôle dans la communication, information au public et aux professionnelles

2. Informations

o Présentation sur les recommandations de bonnes pratiques en matière de gestion de résultats d'un examen de séquençage pangénomique sans relation directe avec l'indication initiale dans le cadre du soin (Pascale Lévy)

Distinction entre les données incidentes (fortuites) et secondaires (recherche active).

Difficulté avec l'article 16-10 du code civil (interdiction de rendre des données autre que celles en lien avec la prescription)

Situation présymptomatique délicate

Données secondaires : difficulté par rapport aux données de pénétrance incomplète expressivité et cela sans données familiales + notion de fausse réassurance par rapport aux autres maladies

Recommandation de minimiser la détection des données incidentes

Favorable pour les données incidentes sous certaines conditions : information, consentement patient, validité analytique, pas de VOUS, type de maladie associées, âge du patient, discussion en RCP pour communiquer le résultat ou pas.

Arbre décisionnel : cf rapport

Suivi annuel des recommandations et recommander des recherches en sciences humaines et sociales pour avoir du recul supplémentaire sur l'impact de l'identification de ces variations

Difficulté encore sur le rendu aux mineurs.

ACPA : non concerné ; cela sera peut-être lors d'une prochaine session plus globale. Ici pour répondre aux besoins des plateformes NGS de PMG2025.

Que les classes V sont retenues (et non les classes IV)

Point à clarifier sur les pathologies récessives (dépistage des mutations à l'état HTZ)

o Présentation d'introduction sur la préservation de la fertilité (Françoise Merlet)

Rappel du cadre juridique

Loi de bioéthique : lors qu'il y a d'altération prématurée de la fertilité usage autologue pour rélaisation AMP ou restauration de la fertilité

Autorisation du laboratoire et compétence des biologistes, équité d'accès

Problématiques

Bonne survie des patients jeunes traités pour cancer (80%), défaut de connaissance et insuffisance du dvpt de l'activité par les oncologues, inégalité d'accès en raison d'une offre très hétérogène sur le territoire, défaut d'information des patients sur la toxicité de leur traitement sur leur fertilité

3 eme plan Cancer : accent mis sur la prise en charge des jeunes patients et l'amélioration de la qualité de vie après le cancer dont une action sur la préservation de la fertilité

Co pilotage de l'ABM et de l'INCA. Actions à mener : information (17 200 personnes à informer), bonnes pratiques (référentiel proposé par l'AFSOS asso francophone des soins oncologiques), plateformes (définition du concept de plateforme clinico-biologique de préservation de la fertilité), recherches et enseignements (PHRC pour suivi de cohorte, coordination des enseignements des différentes spécialités concernées, DU de préservation de la fertilité C Poirot).

Première naissance issu d'une greffe de tissu ovarien : 2004

o Présentation sur la restauration de la fertilité, en l'état actuel des connaissances :

- Utilisation des tissus testiculaires préservés (Nathalie Rives)

Chez l'enfant surtout +++

Dans le champ du cancer (traitement du cancer) surtout

Geste chirurgicale simple (très peu de complication)

Congélation de fragments tissulaires (et non des cellules séparées). Technique de congélation lente.

637 patients ont bénéficié de cette procédure en 2016 (données ABM) Procédure non généralisée sur tous les centres.

Approche de greffe (autogreffe) ou de spermatogénèse in vitro

Aujourd'hui aucun SPZ produit à partir de tissus testiculaire d'homme prépubère

Qualité nucléaire conservée, aptes à féconder par ICSI, marques épigénétiques peu modifiées

Transplantation de cellules germinales (peu ou pas de données chez l'homme ; les xénogreffe ne marche pas)

Greffe tissulaire (tissu adulte foetale ou prépubère) => pas de différenciation

Conditions : absence de cellules tumorales dans le greffon ; quantité de spermatogonies souches, état du testicule du receveur

- Utilisation des tissus ovariens préservés (Christophe Roux)

Cause de l'atrésie du stock : génétique, , infectieux, inflammatoire, anti-cancéreux +++

Congélation du cortex ovarien : ovaire entier ou fragments ovariens , unique ou bilatéral

Importance des follicules ovariens primordiaux à un temps t

Autogreffe : seule technique possible. Ne nécessite pas l'ovaire car on peut faire les grossesses dans des fenêtres péritonéales

130 naissances dans le monde suite à une autogreffe ovarienne

En France : 16 centres pratiquant l'autogreffe, 126 greffes chez 114 patientes. Indication : Hodgkin dans 50%

Grossesses obtenues : 46 grossesses (40%) et 29 naissances (25%) (7 grossesses en cours). Grossesse principalement en spontanée (80%).

Risque : ischémie du greffon et de réintroduction des cellules cancéreuses

Alternatives à la greffe : purification des follicules et injection ou folliculogénèse in vitro

o Présentation de l'appel d'offre recherche « assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal et diagnostic génétique ». Rôle du comité médical et scientifique dans l'attribution des subventions de recherche (Nicolas Chatauret)

Taux de financement de 38% environ ; 50-50 entre AMP et Génétique sur les dossiers reçus.

33 dossiers recevables cette année

Nouveau rôle du rapporteur faisant parti du CMS : note du rapporteur de A à C. Permettra d'arbitrer si résultats discordants entre reviewers.

3. Questions diverses

Consentement dans le cadre de l'AMP : auprès du juge dans 95% des cas.

Inscription du mode de conception pour les enfants issus du don. Avis contre des fédérations des CECOS.