



MÉMOIRE DU CPA

CHU Sainte-Justine

Dr. Élias Dahdouh, Directeur médical

Dr. Louise Duperron, Chef de département d'Obstétrique-
Gynécologie

Présenté à la commission de la santé et des services sociaux
Projet de loi 20 sur la procréation médicalement assistée

Contenu

Programme public de PMA	3
Prévention des grossesses multiples.....	4
Mission d'expertise clinique du CHU Sainte-Justine	4
Mission académique et de recherche.....	5
Le diagnostic génétique préimplantatoire	7
Conclusions.....	9
Références.....	10

Le programme public québécois, confirme qu'il représente le seul moyen efficace et rapide pour réduire les grossesses multiples liées aux traitements en PMA.

MÉMOIRE DU CENTRE DE PROCRÉATION ASSISTÉE CHU SAINTE-JUSTINE

Projet de Loi 20 : Procréation Médicalement Assistée

Dr. Élias Dahdouh, Directeur médical

Dr. Louise Duperron, Chef de département d'Obstétrique-Gynécologie

Monsieur le Président,
Monsieur le Ministre,
Mesdames et Messieurs les Parlementaires,

Le CHU Sainte-Justine vous remercie de lui donner l'opportunité de partager ses réflexions relativement au projet de loi 20 et plus spécifiquement sur le Programme de procréation médicalement assistée.

Le programme de procréation médicalement assistée (PMA) a été instauré en août 2010 par Dr. Yves Bolduc. À la demande du ministère, le CHU Sainte-Justine a été sollicité pour développer un programme de PMA ayant pour objectif la réalisation de 400 cycles annuellement. Inauguré en mai 2013, le Centre de procréation assistée (CPA) du CHU Sainte-Justine aura atteint cet objectif dès l'année 2014-2015 soit un an et demi après son ouverture.

Le présent mémoire donne suite à l'annonce faite par le Ministre de la Santé Dr Gaétan Barrette concernant le projet de Loi 20. Ce projet de loi vise entre autre une réflexion quant à l'avenir de la pratique de la PMA et la couverture des coûts liés aux traitements. Ce projet amènera des modifications importantes quant à l'accessibilité aux services de procréation assistée pour les couples

infertiles. Nous comprenons l'importance d'établir des balises et nous sommes fin prêts à collaborer afin d'assurer un accès public à la procréation assistée. Nous estimons que ce projet de loi pourrait, à la limite, mettre en péril les programmes de procréation assistée dans les centres hospitaliers universitaires.

Le projet de loi 20 continuera de couvrir les services de 2^{ème} ligne incluant la stimulation ovarienne (par agents oraux ou par injections de gonadotrophines) et l'insémination intra utérine (IIU). De plus, il couvrira les traitements de préservation de la fertilité pour raisons médicales (pré-chimiothérapie) par le système de santé. Par contre, les cycles de fécondation in vitro (FIV) incluant le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) seront couverts par un crédit d'impôts, selon le revenu annuel des couples. À noter que selon l'OMS, l'infertilité est considérée comme une maladie essentielle qui touche à peu près 15%-25% de la population générale.

Programme public de PMA

Avec le lancement du Programme Québécois de Procréation Assistée (PQPA) en août 2010, les cibles établies par le gouvernement du Québec ont été atteintes soit :

- Diminution du taux de grossesses multiples issues de la FIV à un taux inférieur à 10 %
- Augmentation du nombre annuel de naissances provenant de la procréation assistée à plus de 1400.
- Accessibilité à tous les couples infertiles aux traitements de procréation médicalement assistée incluant la FIV

Ces trois objectifs ont été atteints rapidement, et même dépassés. Les derniers chiffres démontrent un taux provincial de grossesses multiples de 6-7% (taux le plus faible au monde). Le Québec se démarque ainsi par un leadership mondial quant à la pratique sécuritaire et novatrice de la procréation assistée.

Prévention des grossesses multiples

Impact direct de ce projet de loi serait de limiter l'accessibilité aux couples infertiles à bas revenus (le coût d'un cycle de FIV étant de 10 000 \$ à 15 000 \$). De plus, les couples auront accès à des traitements moins efficaces (5-10% grossesse/cycle), ce qui comporte un risque accru pour leur santé, ainsi que celle de leurs enfants (risque de grossesses multiples pouvant atteindre 15-30% avec la stimulation ovarienne). Dans l'infertilité inexpiquée, deux études randomisées récentes, le FASTT trial ([Reindollar et al. 2010](#)) et le FORT-T trial ([Goldman et al. 2014](#)) subventionnées par la National Institute of Health (NIH), ont démontré clairement la supériorité de la FIV comparativement aux traitements de stimulation ovarienne avec IIU. La FIV donne un meilleur taux de naissances vivantes et ce, à un coût moindre. Il est donc clair, d'après ces données probantes, que la couverture de la FIV adoptant un transfert sélectif d'un seul embryon (pratique actuelle au Québec) est le seul moyen efficace dans la réduction et la prévention de l'épidémie des grossesses multiples. À noter, que malgré une surveillance échographique étroite de la stimulation ovarienne, la réponse ovarienne demeure imprévisible. Le seul moyen de prévenir les grossesses multiples en cas de réponse excessive serait de convertir le cycle de stimulation ovarienne avec IIU en cycle de FIV ([Balayla et al. 2013](#)). Ceci exige de rendre la FIV accessible et abordable pour tous les couples infertiles.

Mission d'expertise clinique du CHU Sainte-Justine

Le centre de procréation assistée (CPA) inauguré en mai 2013 assure aux couples du Québec, présentant des problèmes de fertilité, un accompagnement complet et individualisé à partir du diagnostic jusqu'à la naissance d'un enfant. Que l'accompagnement soit médical, psychologique, ou pour des conseils en soins infirmiers ou en embryologie, le CPA se fonde sur une philosophie de soins d'excellence, intégrés à tous les soins et services du CHU Sainte-Justine. Tous les membres de l'équipe professionnelle sont sur place dont les spécialistes en endocrinologie de la reproduction et infertilité, les urologues, les spécialistes en médecine fœto-maternelle, les infirmières bachelères, une psychologue, les pharmaciennes, et une nutritionniste. Et ceci pour répondre rapidement aux besoins spécifiques des couples qui nous consultent.

Un comité d'éthique est en place depuis le début de nos activités et se rencontre régulièrement afin d'évaluer les situations particulières soumises par l'équipe et nécessitant une expertise éthique.

Depuis le début de nos activités cliniques en mars 2013 au CPA du CHU Sainte-Justine, l'objectif clinique ciblé a été largement dépassé. Les derniers chiffres (non publiés) montrent un taux de grossesses cliniques évolutives (avec battement cardiaque fœtal après huit semaines) de 38% pour les cycles frais avec un taux faible de grossesses multiples (une seule grossesse gémellaire) et aucun cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (OHSS). Quant aux cycles par transfert d'embryon congelé unique, au stade de blastocyste (selon la technique de vitrification), nous avons obtenu un taux de grossesses cliniques évolutives de 50% sans aucune grossesse multiple. Le stade de blastocyste nécessite une expertise particulière pour la sélection embryonnaire et constitue la méthode de choix pour le transfert sélectif d'un seul embryon ([Dahdouh et al. 2014a](#)). Ce genre de pratique est adopté dans plus de 65% des transferts d'embryons au CPA du CHU Sainte-Justine.

Nous sommes très heureux de constater que la préservation de la fertilité pour les patientes devant subir des traitements de chimiothérapie a été soutenue par le ministère. Nous avons développé une expertise clinique notamment au niveau de la congélation des ovules par technique de vitrification. Plusieurs adolescentes ont pu bénéficier d'un traitement pour préserver leur fertilité en cas de néoplasie nécessitant une chimiothérapie potentiellement nocive pour leurs fonctions reproductives (ex. Lymphome, leucémie). En collaboration avec notre équipe d'anesthésiste nous pouvons offrir à ces jeunes patientes un prélèvement d'ovule sous anesthésie générale, donc sans douleur. Compte tenu de leur jeune âge, cette façon de faire assure une expérience moins traumatisante. Notre proximité avec l'équipe d'oncologie a facilité une communication rapide et efficace, qui nous permet d'agir promptement autant pour les jeunes filles que pour les jeunes garçons.

Le CPA du CHU Sainte-Justine représente un milieu d'excellence intégrant différents niveaux de soins, allant de la préservation de la fertilité et de la conception jusqu'à l'accouchement.

Mission académique et de recherche

Des résidents en obstétrique-gynécologie, des étudiants en médecine, en soins infirmiers et en génie biomédical ont pu bénéficier de stages au CPA. Faisant partie de la mission du CHU, l'enseignement est un élément important qui assurera une relève et une expertise dans différents domaines de la procréation assistée.

Le CPA participe à plusieurs projets de recherche en cours. Il est co-investigateur avec l'étude COST2 (Controlled Ovarian Stimulation Timing Test) pancanadienne qui est dirigée par Dr Marc-André Sirard (Canadian Research on reproductive genomics) de l'Université Laval. Un autre projet de recherche sur les issues cliniques des cycles de congélation en FIV est effectué actuellement par le résident en obstétrique-gynécologie Kevin Gagné; il est supervisé par le directeur médical, Dr Elias Dahdouh. D'autres projets vont bientôt être débutés par différents membres du CPA.

Dirigé par Dr Jean-François Buissière de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique, Mme Carolina Marino-Martinez effectue une recherche intitulée «Profil d'utilisation des thérapies alternatives et complémentaires chez les patients suivis dans un centre de procréation assistée». Le projet est réalisé avec la collaboration de M. Denis Lebel, Dr Élias Dahdouh, Mme Marie-Sophie Brochet, Mme Ema Ferreira et toute l'équipe d'infirmières du CPA. Plusieurs articles scientifiques ont aussi été publiés par les membres du CPA du CHU Sainte-Justine et du département de pharmacie. La recherche étant un élément essentiel dans l'amélioration et les perspectives d'avenir des soins et services en procréation assistée. Des fellows de l'Université de Montréal, en endocrinologie de la reproduction et infertilité, auront l'opportunité de bénéficier de cette expertise médicale et de recherche au sein du CPA, et vont acquérir une formation solide et hors pairs.

Un livre dédié aux professionnels de la santé sur l'utilisation des médicaments en infertilité a été publié par la direction de l'enseignement du CHU Sainte Justine sous la direction de Marie-Sophie Brochet pharmacienne, intitulé «Petit guide en infertilité».

En octobre 2013, un premier symposium international en PMA orchestré par Dr Élias Dahdouh, directeur médical et sous la présidence d'honneur du Prof. Juan Antonio Garcia-Velasco, directeur de la clinique IVI Madrid, s'est tenu. Plus de 120 personnes ont assisté aux différentes présentations sur les avancées sécuritaires et nouvelles percées scientifiques en procréation assistée. La participation de plusieurs conférenciers locaux (des centres de PMA du Québec) et internationaux (IVI Madrid, Weill Cornell de New York, et Yale School of Medicine du Connecticut) a permis un échange scientifique de haut niveau. Un autre colloque en octobre 2014 a eu lieu avec la collaboration de l'équipe de médecine fœto-maternelle intitulé « Les avortements à répétition ». Le Prof. William Kutteh, de Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, était le conférencier invité. Une centaine de participants ont pu bénéficier de cette journée scientifique pour l'acquisition des données récentes sur la prise en charge de cette entité.

Le CPA du CHU Sainte-Justine est désormais doté d'une renommée internationale et d'une expertise académique et de recherche hors pairs en PMA.

Le diagnostic génétique préimplantatoire

Le CPA du CHU Sainte-Justine a eu comme mandat provincial de développer un programme national de diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) pour les couples porteurs de maladies monogéniques sévères ou remaniements chromosomiques. Un programme qui n'a jamais pu démarrer à cause de contraintes budgétaires du MSSS. Cependant, plus de 150 patientes et leurs conjoints sont sur une liste d'attente pour le DPI. Le DPI serait une alternative aux couples qui ne désirent pas avoir recours à l'interruption médicale en cas de grossesse affectée. Le DPI est considéré comme une alternative au diagnostic prénatal (DPN), et représente une prise en charge complète pour la prévention des maladies génétiques en question.

Le CHU Sainte-Justine représente déjà le centre de référence en matière de DPN. L'équipe de médecine fœto-maternelle sur place effectue les biopsies des villosités chorales ou amniocentèses, et l'analyse génétique se fait au sein de notre service de cytogénétique, via la plateforme de CGH (Comparative Genomic Hybridization) ou par technique de FISH (Fluorescence in situ hybridization), ou via le service de biologie moléculaire.

Comme vous le savez déjà, le Québec présente une incidence élevée de plusieurs maladies génétiques (ex. la Fibrose kystique, maladie de Steinert), et le DPI serait un moyen efficace établi mondialement pour éviter la transmission de ces maladies graves à la future progéniture. Il comporte les étapes suivantes : un cycle de FIV, la biopsie embryonnaire, l'analyse génétique, et finalement le transfert sélectif de l'embryon exempt de la maladie génétique recherchée. Il constitue ainsi une procédure complexe nécessitant une coordination de haut niveau. Un comité multidisciplinaire, a été créé au CHU Sainte-Justine, incluant des membres des services suivants : CPA, génétique, éthique, psychologie, et médecine fœto-maternelle. Son mandat serait d'approuver les demandes de DPI, la coordination entre ces différents services, et assurer le succès éventuel du processus.

Le DPI pourrait aussi amener des économies importantes pour le système public en réduisant les coûts liés à la prise en charge et aux traitements chroniques pour ces pathologies génétiques. Deux études récentes, évaluant le coût-bénéfice du DPI chez les couples porteurs de maladies monogéniques, ont clairement démontré des bénéfices économiques nets pour le système de santé et ont consolidé le concept du DPI comme étant une médecine préventive avec un excellent rapport coût-efficacité ([Davis et al. 2013](#); [Tur-Kaspa et al. 2010](#)).

Il faut aussi souligner que le diagnostic prénatal (par biopsie des villosités chorales ou par amniocentèse) est associé à un coût appréciable, mais aussi à des complications potentielles (ex. avortement spontané, chorioamnionite). En effet, il faut non seulement considérer le coût des évaluations, des procédures et des analyses nécessaires à la réalisation de ces diagnostics prénataux, mais aussi le coût des interruptions de grossesse qui peuvent en résulter. Par exemple, les interruptions induites après 16 semaines d'âge gestationnel requièrent des hospitalisations pendant au moins deux jours. De plus, ces interruptions causent une certaine morbidité psychologique qui peut nécessiter des interventions médicales additionnelles et qui peut se traduire par un absentéisme au travail.

Finalement, il faut souligner que des membres du CPA et de la médecine fœto-maternelle ont publié dans des revues avec comités de pairs sur le sujet du DPI ([Dahdouh et al. 2014b](#)). Ils ont rédigé récemment les lignes directrices sur le DPI pour la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada ([Dahdouh et al. 2015](#)). Ceci témoigne une fois de plus de l'expertise de haut niveau en matière de DPI et DPN au sein du département d'obstétrique-gynécologie du CHU Sainte-Justine.

Le CPA du CHU Sainte-Justine possède une expertise quaternaire d'excellence en matière de Diagnostic génétique préimplantatoire et en dépistage prénatal. Il constitue ainsi un programme national dans le domaine, en partenariat avec le Centre génomique pédiatrique intégré et Génome Québec.

Conclusions

- 1- Pour maintenir la réduction des taux de grossesses multiples associées à la PMA, la FIV devrait être disponible et abordable pour tous les couples infertiles du Québec,
- 2- Pour assurer un transfert intergénérationnel de connaissances scientifiques en PMA via les programmes de résidences et de fellowships, les centres publics de PMA devraient être présents dans les centres hospitaliers universitaires, tel que le CHU Sainte-Justine.
- 3- Pour permettre des percées scientifiques en PMA mettant le Québec au premier rang national et international, la recherche dans le domaine devrait être maintenue au sein du CPA du CHU Sainte-Justine
- 4- Sachant que le CPA du CHU Sainte-Justine possède une expertise de haut niveau en diagnostic génétique préimplantatoire, le programme de DPI devrait être accessible afin de répondre aux besoins de la population québécoise.

Références

Balayla J, Granger L, St-Michel P, Villeneuve M, Fontaine JY, Desrosiers P, Dahdouh EM. Rescue in vitro fertilization using a GnRH antagonist in hyper-responders from gonadotropin intrauterine insemination (IUI) cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013 Jun; 30(6):773-8

Dahdouh EM, Gomes FLA, Granger L, Carranza-Mamane B, Faruqi F, Kattygnarath TV, St-Michel P. Is the flexible GnRH antagonist protocol better suited for eSET fresh cycles? 2014a. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. October. 36(10): 885-891.

Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Impact of Blastocyst Biopsy and Comprehensive Chromosome Screening Technology on Preimplantation Genetic Screening: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2014b. *Reproductive Biomedicine Online Journal*. December. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.015>

Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, and the SOGC Genetic Committee. Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. A Technical Update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015 (In Press)

Davis LB, Champion SJ, Fair SO, Baker VL, Garber AM. A cost-benefit analysis of preimplantation genetic diagnosis for carrier couples of cystic fibrosis. *Fertility and Sterility*. 2010 Apr;93(6):1793-804.

Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, Reindollar RH. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertility and Sterility*. 2014 Jun;101(6):1574-81.

Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertility and Sterility*. 2010 Aug;94(3):888-99.

Tur-Kaspa I, Aljadeff G, Rechitsky S, Grotjan HE, Verlinsky Y. PGD for all cystic fibrosis carrier couples: novel strategy for preventive medicine and cost analysis. *Reproductive Biomedicine Online*. 2010 Aug;21(2):186-95.