



Le paysage institutionnel et le dispositif d'autorisation en place

Sixte Blanchy
Responsable de la
Mission d'inspection
de l'Agence
de la biomédecine

Les activités d'assistance médicale à la procréation (AMP) comprennent les inséminations artificielles (IA) et les fécondations *in vitro* (FIV), y compris l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Sont également des activités d'AMP l'autoconservation de gamètes ou tissus germinaux notamment en cas de cancer, la conservation de gamètes en vue d'un don, la conservation d'embryons dans le cadre d'un projet parental et l'accueil des embryons. Elles ne comprennent pas les stimulations ovariennes.

Développée depuis les années 1970 avec l'organisation des centres d'études et de conservation des œufs et du sperme (Cecos) assurant l'insémination avec don de sperme et l'autoconservation de sperme avant traitement stérilisant, puis avec l'arrivée des techniques de FIV, de la congélation embryonnaire et du don d'ovocytes, l'AMP permet de traiter médicalement l'infécondité des couples ou d'éviter le risque de transmission à l'enfant ou au conjoint d'une maladie d'une particulière gravité. Elle devient ainsi l'un des premiers sujets de réflexion bioéthique et le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) est créé en 1983 après la naissance par FIV d'Amandine.

La loi de la bioéthique de 2004 définit les grands principes éthiques des activités d'AMP, dont le cadre réglementaire est fixé par le ministère chargé de la Santé en conformité avec les directives européennes.

L'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine, créée par la loi de bioéthique du 6 août 2004, a pour objectifs de sécuriser l'offre de soin, de développer son accessibilité (équité) dans le respect des principes éthiques, notamment de non-commercialisation et d'anonymat dans le cadre du don. Pour cela, elle participe à l'encadrement, au contrôle, à l'évaluation, à l'expertise et à la transparence des activités médicales et biologiques.

Le Pôle stratégie pour l'embryologie et la génétique humaine, au sein de la Direction médicale et scientifique de l'agence, a élaboré, avec l'aide des professionnels, les bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP qui ont été fixées par un arrêté du ministre chargé de la Santé après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les normes applicables aux activités d'AMP s'intègrent dans l'ensemble des textes sur les droits des malades et l'accès aux soins, la protection des données personnelles et la recherche biomédicale, le respect de la dignité humaine et de l'intégrité du corps humain, la non-patrimonialité du corps humain.

L'Agence de la biomédecine publie, à l'occasion de son rapport annuel, l'ensemble des statistiques dispo-

nibles sur les activités d'AMP, transmet annuellement au ministère chargé de la Santé une synthèse des rapports d'inspection des agences régionales de santé (ARS) et aux ARS des fiches régionales des données issues des rapports annuels d'activité de l'ensemble des laboratoires et centres d'AMP dont elle est destinataire.

En charge de l'AMP Vigilance, elle est destinataire de l'ensemble des signalements et assure le secrétariat de la Commission nationale.

L'Agence de la biomédecine dispose de nombreuses informations grâce à ses relations avec les sociétés savantes et les professionnels. Elle dispose d'une Direction médicale et scientifique qui pilote un groupe de travail sur la stratégie en AMP dont les conclusions sont soumises à l'avis de son comité médical et scientifique, puis, s'agissant des questions éthiques, de son conseil d'orientation. Elle participe aux groupes de travail européens, elle est chargée de l'analyse des rapports d'activité et d'inspection ainsi que du registre des fécondations *in vitro* (FIV), et a mis en place une veille scientifique ciblée. La centralisation et le traitement de toutes ces informations lui permettent d'informer le ministère et les ARS, et de promouvoir certaines activités insuffisamment prises en compte comme le don d'ovocytes, l'accueil des embryons, l'AMP en contexte viral et la préservation de la fertilité par la conservation autologue de gamètes ou de tissus germinaux.

Le Pôle stratégie pour l'embryologie et la génétique humaine, au sein de la Direction médicale et scientifique de l'Agence, coordonne, pour les activités d'AMP, les travaux des Pôles sécurité et qualité en charge de l'AMP Vigilance, et le Pôle évaluation, en charge des statistiques d'activité et du registre des FIV.

La Mission d'inspection de l'Agence élabore les référentiels d'inspection utilisés par les médecins et pharmaciens inspecteurs des ARS, qu'elle peut accompagner dans leurs contrôles à la demande.

Les agences régionales de santé

Les agences régionales de santé (ARS) se sont substituées en avril 2010 aux agences régionales de l'hospitalisation et aux directions régionales et départementales des affaires sanitaires et sociales qui avaient chacune leurs missions de planification, autorisation et contrôle des activités d'AMP.

Elles doivent notamment prendre en compte les besoins de la population et l'accessibilité de l'offre de soins dans le cadre des schémas régionaux d'organisation des soins en périnatalité.

Le contrôle des activités d'AMP vise à s'assurer de l'application des règles de sécurité sanitaire et des

Activités biologiques soumises à autorisation

- Préparation et conservation du sperme en vue d'une insémination artificielle (IA)
- Activités relatives à la FIV sans ou avec micromanipulation (FIV)
- Recueil, préparation, conservation et mise à disposition du sperme en vue d'un don (RCS)
- Préparation, conservation et mise à disposition d'ovocytes en vue d'un don (PCO)
- Conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux en application de l'art L. 2141-11 (CAG)
- Conservation des embryons en vue d'un projet parental (CEP)
- Conservation des embryons en vue de leur accueil et mise en œuvre de celui-ci (CEA)

Activités cliniques soumises à autorisation

- Prélèvement d'ovocytes en vue d'une AMP (POC)
- Prélèvement de spermatozoïdes (PS)
- Transfert des embryons en vue de leur implantation (TEM)
- Prélèvements d'ovocytes en vue d'un don (POD)
- Mise en œuvre de l'accueil des embryons (AE)

recommandations de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Il s'agit aussi de documenter l'instruction des dossiers de nouvelles autorisations, de renouvellement d'autorisations d'activités biologiques ou/et cliniques d'AMP et de conformité déposés par les établissements de santé, organismes et laboratoires de biologie médicale. Les mesures d'injonction, de suspension ou de retrait d'autorisation qui s'avèreraient nécessaires doivent être motivées. Dans le cadre du contrôle des activités d'AMP, les ARS participent à l'évaluation de l'offre de soins dans le cadre de l'élaboration des schémas régionaux d'organisation sanitaire, appliquent les dispositions de la directive européenne prescrivant une inspection au moins biennale des activités d'AMP, transmettent des copies des rapports de contrôle et d'inspection à l'Agence de la biomédecine pour lui permettre d'en effectuer chaque année une synthèse.

Les ARS doivent également transmettre à l'Agence de la biomédecine l'ensemble des autorisations d'activité d'AMP qu'elles délivrent pour que celle-ci puisse, sur son site internet, mettre à la disposition du public la liste des établissements autorisés. Les ARS devraient permettre, à terme, d'améliorer les échanges d'informations réglementaires avec l'Agence de la biomédecine pour une meilleure fiabilité des listes publiées.

Autorisations des activités d'AMP

Les centres d'AMP sont des établissements de santé, des organismes ou des laboratoires de biologie médicale dont les activités cliniques et/ou biologiques [7] sont soumises à autorisation. Les établissements doivent demander une autorisation spécifique pour chaque activité pratiquée. Ces autorisations sont délivrées par les agences régionales de santé (ARS) après avis de l'Agence de la biomédecine et de la conférence régionale

de la santé et de l'autonomie. Valables cinq ans, elles portent sur sept activités biologiques et cinq cliniques. Les activités relatives au don de gamètes et à l'accueil des embryons sont réservées aux établissements de santé publics et aux établissements de santé privés d'intérêt collectif.

En 2010, 216 laboratoires sont autorisés pour des activités d'AMP :

- 105 font partie de centres autorisés pour les FIV et associent obligatoirement aux activités biologiques des activités cliniques, au moins pour le prélèvement d'ovocytes en vue d'une AMP et le transfert des embryons en vue de leur implantation.
- 214 font la préparation et la conservation du sperme en vue d'une insémination artificielle, dont 104 ne sont autorisés en AMP que pour la seule activité d'insémination artificielle ; le biologiste travaille en relation avec des gynécologues exerçant ou non dans un centre autorisé pour les activités cliniques d'AMP

Le dispositif des agréments des praticiens

À chaque activité correspond un agrément individuel des praticiens délivré par l'Agence de la biomédecine pour cinq ans. La loi de la bioéthique en discussion au Parlement devrait abroger les agréments en AMP, les établissements et laboratoires étant tenus de faire appel à des praticiens « en mesure de prouver leur compétence » (article 19B) [8]. En 2010, 610 praticiens sont agréés pour des activités cliniques et 422 pour des activités biologiques.

Répartition géographique des centres et laboratoires d'AMP [6]

Le nombre d'autorisations par région est corrélé à la population et notamment au nombre de femmes de 18 à 45 ans, mais dépend également de l'accessi-



bilité géographique. Près de la moitié des centres sont concentrés dans les 4 régions de l'Île-de-France (19 % des autorisations), Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) (8 %), Rhône-Alpes (8 %) et Bretagne (7 %).

Toutes les régions disposent d'au moins un laboratoire de préparation et de conservation du sperme en vue d'insémination artificielle et, sauf en Corse, d'un centre autorisé pour la FIV avec ou sans ICSI et pour la conservation des embryons en vue de projet parental.

Le nombre et la répartition des autorisations sont définis au sein de chaque région par le schéma régional d'organisation des soins dont la révision est prévue pour la fin de l'année 2011.

On considère que l'offre d'AMP couvre géographiquement et démographiquement les besoins, sauf en ce qui concerne le don d'ovocytes, l'accueil des embryons, la FIV en contexte viral et la conservation autologue des gamètes et tissus germinaux.

Le don d'ovocytes

Seules 18 régions disposent d'autorisations (33) et de praticiens agréés (164) pour le prélèvement d'ovocytes en vue d'un don, et cette activité — 329 ponctions en 2009 — ne couvre pas la demande. 570 couples ont bénéficié d'un don en 2009, mais 1 673 étaient en attente au 31 décembre. Le délai d'attente dépasse les deux ans en moyenne et peut atteindre cinq ans.

Les dons d'ovocytes sont concentrés en Île-de-France et en Bretagne, où sont réalisées respectivement la moitié des ponctions de donneuses et des transferts.

La faiblesse de cette activité, non dépourvue de contraintes pour les donneuses, est liée à un manque de centres autorisés, à leur mauvaise répartition géographique et à un défaut de recrutement des donneuses.

Elle entraîne un recours à des soins à l'étranger réalisés dans des conditions éthiques et déontologiques, mais aussi de sécurité et de qualité tant pour les donneuses que pour les receveuses, souvent contestables.

L'objectif est de parvenir à l'autosuffisance nationale et la loi de la bioéthique actuellement en discussion devrait prendre des mesures en ce sens.

L'accueil d'embryons

L'activité d'accueil des embryons est encore peu développée avec 27 centres dans 19 régions ayant reçu 151 couples donneurs. 90 couples ont bénéficié d'un accueil et 19 enfants sont nés.

Le contexte viral

L'AMP en contexte viral (VIH ou VHC/VHB) ne nécessite pas d'autorisation spécifique, mais une simple déclaration par les centres à l'ABM [2]. L'organisation de cette activité doit permettre de limiter les risques de transmission tant en ce qui concerne la clinique que pour l'activité biologique. 23 centres (dont 7 en Île-de-France) sont répartis sur 13 régions et ont permis la naissance de 135 enfants (896 tentatives) en 2008. S'il existe un équilibre entre l'offre et la demande, l'accessibilité pourrait être améliorée par une meilleure répartition territoriale.

La préservation de la fertilité

37 centres répartis dans 18 régions ont une activité de conservation à usage autologue permettant de préserver la fertilité. Cela nécessite une étroite coordination entre l'AMP et la cancérologie, et des conditions spécifiques liées à la conservation à long terme. Des disparités importantes existent dans la prise en charge, selon les équipes médicales et leur niveau d'information ou de formation. La mauvaise répartition sur le territoire est également un facteur d'inégalité. Seuls 11 centres ont mis en œuvre une autoconservation de tissus ovariens et 1 006 patientes disposeraient de tissu ovarien cryo-conservé. Pourtant, en 2009, 2 naissances ont été obtenues en France après autogreffe d'ovaire sur 10 grossesses rapportées dans le monde.

L'activité de conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux en application de l'art. L. 2141-11 est soumise à autorisation de l'ARS après avis de l'ABM.

Elle permet de conserver les gamètes ou les tissus germinaux d'une personne « en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une AMP, ou en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ». Il s'agit essentiellement de préserver la fertilité par une

Textes de référence du Code de la santé publique

- Art. L. 1418-2 rendant l'Agence de la biomédecine destinataire des rapports de contrôle et d'inspection des ARS concernant les activités relevant de sa compétence
- Art. L. 1421-2/3, L. 1435-7 (inspecteurs)
- Art. L. 6212-2, le LABM peut réaliser des activités d'AMP (réforme de la biologie médicale)
- Art. L. 6231-1 (inspections de biologie médicale)
- Art. R. 1211-26 et suivants CSP (D. du 24 juin 2004 sur les règles de sécurité sanitaire applicables au recueil et à l'utilisation d'ovocytes humains).
- Art. R. 2141-33 et 34 prescrivant une inspection ou un contrôle à un rythme au mois biennal et à l'Agence de la biomédecine d'établir un rapport annuel de synthèse des rapports de contrôle et d'inspection relatifs aux activités d'AMP
- Art. R. 2142-3 sur les autorisations des activités d'AMP par les ARS et l'information par celles-ci des décisions prises à l'Agence de la biomédecine
- Art. R. 2142-24, 2142-27 et suivants CSP (D. N° 2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004)
- Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation
- Circulaire DGS/DHOS/2007/116 du 28 mars 2007 relative aux rôles et missions des services déconcentrés des Agences régionales de l'hospitalisation, de l'Agence de la biomédecine dans les domaines de l'assistance médicale à la procréation et du diagnostic prénatal

conservation autologue au long cours, avant un traitement anticancéreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) susceptible d'altérer la fonction de reproduction.

La congélation des spermatozoïdes dans ce but existe depuis plus de trente ans dans les Cecos et les premières conservations de cortex ovarien datent de 1995 en France (à noter que deux enfants sont nés en 2009 après une autogreffe de tissus ovariens).


Si le risque d'altération de la fertilité est assez bien pris en compte chez les hommes atteints d'un cancer, il n'en est pas de même pour la femme, l'enfant et l'adolescent, fille ou garçon, et des disparités importantes existent en France dans la prise en charge, selon les équipes médicales et leur niveau d'information et de formation.

La conservation à long terme (souvent pendant plus de quinze ou vingt ans) nécessite des procédures de qualification des échantillons biologiques, de traçabilité (y compris des contrôles sérologiques effectués au

moment de la conservation et après) et de suivi des conditions de conservation extrêmement rigoureuses et équivalentes pour les gamètes à celles mises en œuvre pour la conservation pour dons et pour les tissus germinaux à celles des banques de tissus.

Conclusion

Le paysage institutionnel français permet actuellement de répondre aux besoins d'AMP, même si des manques subsistent pour les dons d'ovocytes entraînant des déplacements de patients à l'étranger compte tenu de la longueur des listes d'attente.

Le dispositif d'autorisation permet de s'assurer de la mise en œuvre des bonnes pratiques cliniques et biologiques, même s'il sera probablement possible à terme de le simplifier en s'assurant de la compétence des personnels qui y exercent sans passer par la procédure d'agrément et en regroupant certaines activités biologiques et cliniques obligatoirement associées. 

Les acteurs et les bonnes pratiques professionnelles

L'assistance médicale à la procréation relève d'une activité clinico-biologique impliquant différents acteurs dans une démarche de prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infécondité. Elle est donc par définition multidisciplinaire, avec l'intervention sur le plan clinique de gynécologues ou gynéco-obstétriciens, d'endocrinologues et d'urologues ou andrologues et sur le plan biologique de biologistes de la reproduction, médecins ou pharmaciens biologistes, scientifiques. Comme beaucoup de disciplines récentes, la médecine et la biologie de la reproduction se sont structurées d'abord par une spécialisation à partir des disciplines déjà citées, pour progressivement laisser place à des *cursus* de spécialisation dans ce domaine. C'est ainsi que le diplôme d'études spéciales complémentaires de médecine de la reproduction est proposé à l'échelon national pendant le cursus de gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale, endocrinologie et urologie sur deux années, avec une validation pendant l'année de post-internat. Parallèlement le *cursus* de médecin ou pharmacien-biologiste comporte la possibilité d'une spécialisation après les deux premières années, vers les disciplines de niveau 2 au rang desquelles la biologie de la reproduction (au même titre que la génétique). Il s'agit d'un master professionnel organisé également à l'échelon national. Ces *cursus* sont actuellement privilégiés dans les procédures d'agrément des cliniciens et des biologistes en AMP. Au cas par cas, des *cursus* scientifiques de niveau doctoral ou post-doctoral sont

pris en compte par le comité d'experts interrogé sur les demandes d'agrément. De plus, les sages-femmes viennent enrichir les équipes d'AMP en apportant leur expérience acquise en obstétrique pour la prise en charge des patientes en FIV, en assurant une véritable interface entre les patientes et les praticiens.

Les sociétés professionnelles et savantes

À l'échelon national

Destinées à répondre à un besoin d'organisation et de concertation entre les professionnels d'un même secteur d'activité dans le champ de l'AMP, elles se sont par la suite fédérées entre elles ainsi qu'avec des sociétés savantes qui les avaient précédées. Le Groupe d'étude de la fécondation *in vitro* en France (GEFF) pour la clinique, la Fédération des biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation de l'œuf (Blefo) pour la biologie, la Fédération des Cecos (centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme) et le Registre national de la FIV en France (Fivnat) se sont associés, avant de se fédérer avec la Société française d'étude de la fertilité (Sfef), l'Association française d'urologie, la Société d'andrologie de langue française (Salf), la Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP) et plus récemment le Groupe d'étude pour le don d'ovocytes en France (Gedo) et le Groupe de recherche et d'étude sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule (Grecot) pour former la Fédération fran-

Dominique Royère

Professeur, responsable du Pôle stratégie (procréation, embryologie et génétique humaines), Direction médicale et scientifique, Agence de la biomédecine