

## ADMINISTRATION

### AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES ET ÉTABLISSEMENTS SOUS TUTELLE

Agence de la biomédecine

**Décision du 6 novembre 2013 de la directrice de l'Agence de la biomédecine portant autorisation d'une technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation (art. L. 2141-1 du code de la santé publique)**

NOR : AFSB1330878S

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 2141-1 et R. 2141-1 à R. 2141-1-9;

Vu la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011, et notamment son article 31 (1°);

Vu l'arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation;

Vu la décision n° 2012-19 du 26 juin 2012 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 2141-1-6 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation d'une technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation;

Vu la demande présentée le 4 juillet 2013 par la polyclinique Jean-Villar (Bruges) aux fins d'obtenir une autorisation d'une nouvelle technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation;

Vu les rapports d'expertise en date des 2 et 16 août et du 2 septembre 2013;

Vu l'avis émis par le conseil d'orientation le 19 octobre 2013;

Considérant que l'embryon humain a un potentiel de développement limité; qu'une des phases critiques du développement, correspondant à la phase d'activation du génome embryonnaire, est le passage de 4 à 8 cellules, soit après deux ou trois jours de culture (J2-J3); que la capacité pour un embryon d'atteindre le stade de blastocyste traduit une bonne aptitude au développement et donc des chances d'implantation plus élevées que pour l'embryon à J2; qu'environ 50 % des embryons, conçus naturellement ou *in vitro*, n'atteindront pas le stade de blastocyste après 5 à 6 jours de développement et que la culture prolongée permet ainsi de poursuivre la culture embryonnaire de trois jours en moyenne, d'identifier au sein d'une cohorte embryonnaire les embryons capables de se développer *in vitro* jusqu'au stade de blastocyste et de les sélectionner pour le transfert *in utero* ou la congélation embryonnaire;

Considérant que, dans les années 1990, la culture embryonnaire s'est pratiquée majoritairement sur un tapis de cellules Véro, cellules épithéliales de rein de singe, pérennisées et couramment utilisées dans la fabrication des vaccins; qu'elles constituaient un support actif à la culture embryonnaire; que, parallèlement, des milieux de culture synthétiques ont été conçus pour s'adapter aux besoins de l'embryon jusqu'au stade de blastocyste; que la coculture sur cellules Véro a par la suite été interrompue pour des raisons de sécurité sanitaire; que ces milieux synthétiques sont désormais validés en tant que dispositifs médicaux en application de la réglementation européenne et qu'en 2010 13 % des tentatives de fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation ont été réalisées avec culture embryonnaire prolongée dans au moins 66 des 104 centres clinico-biologiques d'AMP en activité;

Considérant que la technique proposée consiste dans l'usage d'un milieu de culture embryonnaire prolongée non synthétique; que ce milieu est constitué de cellules endométriales autologues de la patiente, prélevées lors d'un cycle précédant la fécondation *in vitro* et traitées par le laboratoire Génévrier pour produire le milieu Endocell®; que ce milieu a obtenu le renouvellement de son autorisation de mise sur le marché en tant que produit thérapeutique annexe le 20 septembre 2013 par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé;

Considérant que la demande ne tend donc pas à l'autorisation d'un nouveau procédé biologique d'assistance médicale à la procréation (AMP) au sens de l'article L. 2141-1 du code de la santé publique dans la mesure où elle n'introduit aucune manipulation supplémentaire des gamètes, tissus germinaux ou embryons; que la culture prolongée en milieu défini est une technique d'AMP

améliorant le procédé biologique de fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation déjà autorisée et que la demande vise à obtenir l'autorisation d'une nouvelle technique d'AMP améliorant le processus de fécondation *in vitro* en remplaçant le milieu de culture synthétique habituellement utilisé par un tapis de cellules endométriales autologues, dans le cadre d'une culture prolongée identique de J2 à J5/J6 jusqu'au stade de blastocystes;

Considérant que cette nouvelle technique présenterait l'avantage de disposer d'un système autologue, garantie d'une certaine sécurité sanitaire, de permettre un développement « physiologique » de l'embryon, avec des échanges possibles avec ce tissu (régulation du développement embryonnaire par des cytokines ou des facteurs de croissance sécrétés par les cellules endométriales, détoxification de ce milieu de culture, possibilité *a priori* supérieure à celle des milieux de culture synthétiques);

Considérant cependant que le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine estime que le demandeur n'apporte pas à l'appui de sa demande les éléments permettant de justifier que la technique envisagée améliore l'efficacité et la reproductibilité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation de fécondation *in vitro* sans et avec micromanipulation;

Considérant en effet que les laboratoires Génévrier ont tenté de démontrer, à l'occasion d'un protocole de recherche biomédicale autorisé en 2008, l'efficacité du produit thérapeutique annexe Endocell® dans une première étude randomisée multicentrique réalisée entre 2008 et 2011 en comparant les taux de grossesse clinique par transfert à J3 en milieu synthétique selon la pratique habituelle de la fécondation *in vitro* et à J5 après culture sur le produit Endocell®;

Considérant que, si le taux de grossesse par transfert était meilleur à J5 (Endocell®, 53,4 %) qu'à J3 (37,9 %), ce plan d'étude ne permettait pas de tester l'efficacité du produit, mais seulement de comparer une stratégie de transfert embryonnaire à J3 avec une culture courte en milieu défini par rapport à un transfert d'embryon réalisé à J5 avec une coculture Endocell®; que ce choix de comparaison apparaît discutable dans la mesure où le principe de la culture prolongée est par lui-même susceptible d'améliorer les résultats par rapport à un transfert traditionnel à J3; que le protocole ne possédait par ailleurs aucun groupe contrôle utilisant une culture des embryons en milieu défini sans le produit Endocell® et que la randomisation n'intervenait qu'après réalisation de la biopsie d'endomètre, rendant impossible l'étude d'éventuels effets de cette biopsie;

Considérant que le demandeur présente à l'appui de sa demande d'autorisation une étude comparative de cohorte rétrospective issue de la pratique de deux centres investigateurs de la première étude (CHU de Strasbourg et polyclinique Jean-Villar), dont la participation au protocole de recherche biomédicale a été la plus importante en nombre de couples inclus dans l'étude (centres dont l'activité annuelle de FIV est supérieure à 1 000 ponctions par an); qu'il s'agit d'une cohorte rétrospective ouverte, non randomisée, visant à comparer les tentatives avec transfert à J5 après culture sur Endocell® des tentatives avec transfert à J5 après culture sur milieu synthétique; que l'analyse a porté sur 186 cycles témoins, dont 180 ont abouti à un transfert d'embryon unique;

Considérant cependant que le conseil d'orientation estime que la non-randomisation affaiblit la preuve de l'efficacité des résultats et la démonstration du demandeur; que, si l'équipe demandeuse présente toutes les compétences requises et a participé à l'essai clinique initial, les résultats de l'étude apparaissent difficiles à prendre en compte et ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la technique, en particulier au regard du faible nombre de tentatives utilisant le produit Endocell® (38 cycles seulement inclus sur une période de trois ans, dont 26 ont abouti à un transfert d'embryon unique); que le demandeur ne précise pas les raisons d'une aussi faible inclusion (participation des couples à l'étude? difficulté de mise en œuvre du protocole?) et qu'il n'est pas non plus démontré que les meilleurs résultats obtenus par les cycles utilisant le produit Endocell® sont liés à la culture autologue ou à la biopsie de l'endomètre, qui pourrait avoir un effet stimulant pour la nidation embryonnaire;

Considérant que les éléments fournis à l'appui de la demande ne permettent pas par ailleurs de justifier que la technique améliore la sécurité du procédé; que, si elle semble garantir une bonne sécurité sanitaire pour les patientes, le prélèvement de cellules de l'endomètre de la patiente comporte des risques inhérents à toute intervention invasive; que la circulation des éléments prélevés, les délais impartis pour le prélèvement (entre J6 et J8 post-ovulation dans le cycle précédant la fécondation *in vitro*) doivent être pris en compte;

Considérant également que la dépendance des centres d'assistance médicale à la procréation vis-à-vis des laboratoires Génévrier peut engendrer des contraintes supplémentaires, comme le probable surcoût financier de chaque tentative de fécondation *in vitro*;

Considérant enfin que le conseil d'orientation souligne que seule une étude prospective randomisée, avec en particulier des durées de culture en milieux synthétiques ou sur Endocell®, ayant pour objectif de comparer les taux de blastulation et les taux de grossesse sur des populations

comparables et aux effectifs suffisants permettrait d'envisager une nouvelle demande d'inscription de la culture embryonnaire prolongée en coculture sur cellules d'endomètre autologues (Endocell®) sur la liste des techniques améliorant les procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation de fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation ;

Considérant en conséquence qu'il n'est pas établi que la technique objet de la demande améliore l'efficacité, la reproductibilité ou la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation ; que, par suite, les principes posés par la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (art. L. 2141-1 et suivants du code de la santé publique) et par le décret n° 2012-360 du 14 mars 2012 relatif aux procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation ne sont pas respectés,

Décide :

#### Article 1<sup>er</sup>

L'inscription sur la liste des techniques visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation en application des dispositions du code de la santé publique susvisé de la culture embryonnaire prolongée en coculture sur cellules d'endomètre autologue (Endocell®) dans le cadre de la fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation est refusée.

#### Article 2

Le directeur général adjoint chargé des ressources de l'Agence de la biomédecine est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Bulletin officiel* du ministère des affaires sociales et de la santé.

*La directrice générale,*  
E. PRADA-BORDENAVE