

ADMINISTRATION

AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES, ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES

Agence de la biomédecine

Décision du 5 février 2019 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine portant refus d'autorisation d'une technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation (article L.2141-1 du code de la santé publique)

NOR : SSAB1930335S

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 7 août 2018 par le centre hospitalier universitaire de Montpellier (hôpital Arnaud-de-Villeneuve, service de biologie de la reproduction) 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 informations complémentaires apportées par le demandeur;

Vu les rapports d'expertise en date des 11, 15 et 21 décembre 2018;

Vu l'avis émis par le conseil d'orientation le 17 janvier 2019;

Considérant que la demande ne tend 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 la technique n'introduit aucune manipulation supplémentaire des gamètes, tissus germinaux ou embryons; que la demande vise à obtenir l'autorisation d'une nouvelle technique d'AMP améliorant le processus de fécondation *in vitro* avec micromanipulation;

Considérant que la culture prolongée en milieu défini est une technique d'assistance médicale à la procréation améliorant le procédé biologique de fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation déjà autorisée; que la demande vise à remplacer 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 la technique de culture prolongée de l'embryon humain est presque aussi ancienne que la fécondation *in vitro*; qu'elle a tout d'abord été développée à partir de tapis cellulaires variés, soit autologues (cellules de la granulosa, de la trompe ou de l'endomètre) soit animales (cellules Véro: cellules épithéliales de rein de singe, pérennisées et couramment utilisées dans la fabrication des vaccins) et que par la suite, des milieux de culture synthétiques ou définis, plus performants, ont été conçus pour s'adapter aux besoins de l'embryon jusqu'au stade de blastocyste; que ces derniers sont désormais validés en tant que dispositifs médicaux en application de la réglementation européenne alors que la coculture sur cellules Véro a quant à elle été interrompue pour des raisons de sécurité sanitaire;

Considérant que la technique, objet de la demande d'autorisation, consiste à modifier les conditions de culture embryonnaire en cultivant l'embryon sur un tapis cellulaire de cellules endométriales de la patiente, prélevées dans une fenêtre précise après l'ovulation lors d'un cycle précédent la fécondation *in vitro*; que cette technique présenterait l'avantage d'améliorer l'efficacité du procédé biologique de fécondation *in vitro* avec micromanipulation (taux de grossesse et de naissance par transfert et par cycle initié) par rapport à la technique de culture prolongée en milieu défini; que les échanges milieu-embryon seraient dans cette hypothèse plus riches que ceux avec milieux de culture définis et qu'il serait ainsi possible 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; que s'agissant de l'impact sur le nombre d'embryons cryoconservés, la sélection opérée par la culture embryonnaire prolongée en blastocyste devrait permettre de réduire le nombre des embryons conservés par le couple;

Considérant que l'équipe demanderesse est dirigée par le professeur Samir Hamamah, chef de service de biologie de la reproduction au sein du centre hospitalier universitaire de Montpellier, et un des biologistes de la reproduction français de tout premier plan, comme en témoigne l'activité et les résultats de son centre ainsi que les publications de l'équipe que ses compétences cliniques et scientifiques sont reconnues par la communauté nationale et internationale; que le laboratoire d'assistance médicale à la procréation maîtrise parfaitement la technique des cultures cellulaires et dispose d'un personnel biologique et technique compétent;

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 que l'équipe présente à l'appui de son dossier de demande d'autorisation un certain nombre de publications scientifiques; que ces publications comprennent des études fondamentales, des études observationnelles, des essais contrôlés randomisés, une revue systématique et méta-analyse ainsi que des revues narratives; que le demandeur, après analyse de cette littérature, avance que la culture prolongée sur cellules d'endomètres, utilisée dans de nombreux pays, apporte une amélioration de l'efficacité de la technique au regard de la culture standard de l'embryon à J3 sur milieu défini;

Considérant que les experts et le conseil d'orientation soulignent l'hétérogénéité de cette littérature; que la revue systématique est relativement ancienne (2008), incluant des essais encore plus anciens, de qualité méthodologique contestable; que celle-ci laisse apparaître un bénéfice de la coculture sur tapis cellulaire en fécondation *in vitro* avec augmentation des taux d'implantation et de grossesse mais qu'il ne semble pas y avoir de culture sur cellules autologues incluses dans cette analyse; qu'une étude de 2004 rapporte l'expérience des auteurs sur cinq années de coculture sur cellules endométriales et démontre une amélioration du taux de blastocystes de bonne qualité et un excellent taux de grossesse suite à l'introduction de cette technique, mais il ne s'agissait pas d'un essai thérapeutique randomisé; que les essais randomisés les moins récents présentent des faiblesses méthodologiques importantes;

Considérant que le demandeur présente à l'appui de sa demande deux études récentes datées de 2015 et 2018; que la première étude ne permet pas de justifier 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; 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 aucun groupe contrôle utilisant une culture des embryons en milieu défini et la randomisation n'intervenait qu'après réalisation de la biopsie d'endomètre, rendant impossible l'étude d'éventuels effets de cette biopsie;

Considérant que la seconde étude a été réalisée par une équipe canadienne entre 2013 et 2015; que l'article a été soumis en 2018 à la revue *Reproductive Biomedicine Online* mais n'a pas été publié; que, monocentrique, interventionnelle, randomisée, l'analyse porte sur 136 patientes dont 63 ont bénéficié d'une tentative de culture embryonnaire prolongée avec coculture et 73 patientes d'une tentative de culture embryonnaire en milieu défini avec transfert d'un seul blastocyste à J5 dans les deux groupes et vitrification des blastocystes surnuméraires; que le conseil d'orientation souligne que deux des experts ayant analysé la demande mettent en évidence l'amélioration de la qualité embryonnaire (taux de blastulation des embryons cultivés et leur morphologie, meilleurs en coculture) mais pas du taux de grossesse (il semble meilleur après coculture pour les embryons congelés mais pas pour les embryons frais transférés, meilleur en culture sur milieu défini) et que le troisième expert estime quant à lui que si l'étude ne peut montrer une amélioration de l'efficacité de la technique, celle-ci ne présente pas non plus d'infériorité au regard de la culture prolongée en milieu défini;

Considérant dans ce contexte qu'il apparaît difficile d'apporter la preuve d'une amélioration de l'efficacité de la fécondation *in vitro* par la technique de coculture objet de la présente demande; que les résultats des études présentées, de qualité méthodologique en majorité limitée, semblent montrer un bénéfice de la coculture dans des populations particulières (échecs antérieurs de fécondations *in vitro*) et une augmentation du taux d'embryons de bonne qualité avec coculture, mais sans apporter la preuve de meilleurs taux de grossesses ou d'issues de grossesses;

Considérant par ailleurs que les éléments fournis à l'appui de la demande ne permettent pas d'affirmer que la technique améliore la sécurité du procédé; que si elle semble garantir une bonne sécurité sanitaire pour les patientes, le prélèvement de l'endomètre de la patiente comporte des risques inhérents à toute intervention invasive; que l'expérience à acquérir pour les biologistes doit être soulignée; qu'il s'agit d'une étape supplémentaire dans le cycle précédant l'AMP et que les délais impartis pour le prélèvement (entre J6 et J8 post ovulation dans le cycle précédent la fécondation *in vitro*), la congélation du tissu endométrial, la nécessité d'une coordination clinico-biologique accrue en raison notamment de la circulation des éléments prélevés entre les cliniciens et biologistes d'AMP, la décongélation du prélèvement, la préparation du tapis cellulaire, les tests de contrôle de la qualité et la caractérisation des cellules doivent être pris en compte;

Considérant que, s'agissant de la sécurité des enfants à naître, les publications scientifiques internationales n'ont répertorié à ce jour aucune augmentation d'anomalies après culture prolongée sur différents tapis cellulaires mais n'ont pas démontré non plus leur diminution; que le demandeur évoque la possibilité d'une baisse des maladies épigénétiques en raison de l'environnement plus physiologique créé par les cellules endométriales (du fait de la possible influence du milieu de culture embryonnaire) mais qu'aucune étude randomisée ne permet à ce jour d'évaluer ce paramètre pour les cocultures endométriales;

Considérant que les experts et le conseil d'orientation attirent enfin l'attention sur les documents relatifs à l'information et au recueil du consentement des couples qui seraient pris en charge dans le cadre de cette nouvelle technique en estimant que les formulaires nécessiteraient d'être précisés et devraient comporter les informations relatives aux modalités de réalisation de la biopsie d'endomètre, ses éventuels effets secondaires ainsi que les risques éventuels d'absence de transfert en cas de contamination du prélèvement initial ou d'absence de développement des cellules et que la description de l'étude, trop technique, devrait également être revue pour expliciter de manière plus pédagogique les objectifs et la coculture;

Considérant que le conseil d'orientation conclut que si une augmentation de la qualité embryonnaire est réelle, seules des études prospectives randomisées contrôlées et publiées, avec en particulier des durées identiques de culture, ayant pour objectif de comparer les taux de blastulation et les taux de grossesse sur des populations comparables et aux effectifs importants permettraient d'apporter la preuve de l'efficacité de cette technique et d'envisager une nouvelle demande d'inscription de la culture embryonnaire prolongée en coculture sur cellules d'endomètre autologues sur la liste des techniques améliorant les procédés biologiques d'AMP 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 conditions posées par la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (articles 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 respectées;

Décide:

Article 1^{er}

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 susvisés de la technique de culture embryonnaire prolongée en coculture sur cellules d'endomètre autologues 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 chargée de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Bulletin officiel* santé, protection sociale, solidarité.

Fait le 5 février 2019.

La directrice générale,
ANNE COURREGES