

## ADMINISTRATION

### AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES, ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES

Agence de la biomédecine

#### **Décision du 17 juillet 2015 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 : AFSB1530651S

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 l'avis rendu par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé le 11 juin 2015;

Vu l'avis émis par le conseil d'orientation le 25 juin 2015;

Vu la demande présentée le 2 mars 2015 par le centre hospitalier universitaire de Rennes (hôpital Sud, 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 du 20 mai 2015;

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 elle 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 technique d'activation ovocytaire (AOA) à l'aide d'un calcium ionophore a pour objectif d'augmenter le taux de fécondation en ICSI; qu'elle vise les 2 à 3 % de patients présentant un échec complet de fécondation; que l'ionophore calcique ajouté au milieu de culture permet une augmentation transitoire de la concentration d'ions calcium dans l'ovocyte, mimant l'effet d'une enzyme du spermatozoïde qui permet la génération d'oscillations calciques nécessaires à l'activation ovocytaire et l'initiation du développement embryonnaire; qu'après une incubation brève (15 minutes), les ovocytes sont rincés et placés dans le milieu de culture habituellement utilisé dans le laboratoire; qu'ils sont alors laissés dans l'incubateur à 37° en atmosphère à CO<sub>2</sub>;

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* avec micromanipulation;

Considérant que si le demandeur présente une revue de littérature assez complète (31 publications) qui témoignerait de l'intérêt de l'AOA, le conseil d'orientation souligne le faible niveau de preuves, pour la majorité des publications, en raison de l'effectif réduit, des indications très larges et de la présence d'une seule étude rapportant des résultats d'une étude randomisée en cas d'échec préalable de fécondation avec un effet bénéfique (la majorité concluant à l'effet bénéfique sur des comparaisons non prospectives); qu'en dehors de l'amélioration du taux de fécondation, les données fournies par le demandeur ne permettent pas d'apporter des éléments de preuve satisfaisants concernant l'obtention de grossesse (sur trois études randomisées actuellement connues, aucune ne conclut sur ce point en raison de transferts embryonnaires inhomogènes) ou sur le

devenir et l'innocuité pour l'enfant à naître (absence de suivi à moyen ou long terme), une étude récemment publiée soulignant la nécessaire prudence pour une utilisation élargie en raison de l'activation artificielle avec des oscillations calciques non physiologiques;

Considérant que le projet présenté vise à utiliser cette technique sans distinction de l'origine suspectée de l'échec de fécondation, lequel pourrait avoir pour origine les spermatozoïdes avec une incapacité à produire le stimulus ou les ovocytes par absence de réponse à ce stimulus alors que pour cette dernière situation, cette technique ne serait d'aucun intérêt;

Considérant que les indications à l'AOA dans le protocole apparaissent trop larges et devraient être redéfinies soit en ne ciblant que des échecs de fécondation d'origine masculine évidente ou probable, soit en précisant des critères stricts d'inclusion (féminins ou suspicion forte d'infertilité masculine);

Considérant l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans lequel elle indique que le produit GM 508 CultActiv de la société Gynemed, utilisé dans le projet envisagé, dispose d'un marquage CE (au titre de la directive 98/79/CE) relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et ne pourrait être utilisé comme demandé dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation; qu'elle précise que ce type de dispositif médical ne peut être utilisé *in vitro* que pour fournir une information sur l'état physiologique ou pathologique, une anomalie congénitale, pour déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou pour contrôler des mesures thérapeutiques;

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 susvisés de la technique d'activation ovocytaire par le calcium 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 de la santé.

*La directrice générale,*  
A. COURRÈGES