

ADMINISTRATION

AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES ET ÉTABLISSEMENTS SOUS TUTELLE

Agence de la biomédecine

Décision du 6 novembre 2013 de la directrice générale 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 (article L.2141-1 du code de la santé publique)

NOR : AFSB1330879S

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 le centre hospitalier intercommunal de Poissy - Saint-Germain-en-Laye (service d'histologie, embryologie, cytogénétique, biologie de la reproduction et génétique médicale) 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 9, 23 et 29 août 2013;

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

Considérant que le prélèvement et l'analyse du globule polaire constituent une technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité du procédé biologique d'assistance médicale à la procréation (AMP) de fécondation *in vitro* avec micromanipulation figurant sur l'arrêté du ministre chargé de la santé du 18 juin 2012; qu'il ne s'agit pas d'un nouveau procédé biologique d'AMP dans la mesure où la technique de prélèvement intervient avant la fécondation proprement dite et n'interfère pas dans le déroulement classique de l'ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) et du développement embryonnaire;

Considérant que le premier globule polaire est expulsé à la fin de la première division méiotique et contient un chromosome de chaque paire, complémentaire des chromosomes de l'ovocyte; que la technique proposée consiste en un prélèvement du premier globule polaire de l'ovocyte, cellule génétiquement complémentaire de l'ovocyte et située proche de celui-ci dans l'espace limité par la zone pellucide et par l'ooplasmme, avant sa mise en fécondation; que la technique consiste à percer la zone pellucide entourant l'ovocyte et le globule polaire (à l'aide d'un laser) d'un orifice de 25 microns de diamètre environ, geste identique à celui réalisé lors de l'éclosion assistée, technique d'AMP autorisée, puis à approcher du globule polaire une micropipette pour le prélever; que le prélèvement concerne donc un résidu cytoplasmique expulsé dans l'espace périvitellin, à la fin de la première division méiotique (division cellulaire permettant de réduire de moitié le nombre de chromosomes) et qui ne sera pas constitutif du futur embryon post-implantatoire, ne portant ainsi pas atteinte à son intégrité;

Considérant que l'objectif de ce prélèvement est de réaliser un diagnostic de cytogénétique chromosomique permettant de différencier les ovocytes disposant de vingt-trois chromosomes (euploïdes) des autres, dits aneuploïdes; que cette évaluation des gamètes femelles (et non des embryons) est réalisée afin d'améliorer l'efficacité du procédé de fécondation *in vitro* en espérant que l'exclusion des ovocytes présentant une anomalie de la première division méiotique permettra d'augmenter les chances pour les embryons fécondés à partir des ovocytes retenus de disposer d'un caryotype normal et d'avoir un développement *in vitro* puis *in vivo* de bonne qualité;

Considérant que la reproduction humaine est en effet caractérisée par une forte létalité embryonnaire par aneuploïdies, principalement d'origine ovocytaire; que la sélection d'ovocytes euploïdes

devrait donc permettre d'augmenter l'efficacité et la sécurité de la fécondation *in vitro* dans la mesure où au moins 20 % des ovocytes sont porteurs d'anomalies chromosomiques et que ce chiffre est plus élevé chez les femmes qui sont confrontées à certaines situations (fausses couches spontanées à répétition, échecs d'implantation, âge maternel avancé, patientes à caryotype anormal équilibré);

Considérant que le nombre total d'embryons disponibles et conservés est également réduit et que la technique permet enfin de diagnostiquer les pathologies méiotiques et peut conduire à orienter les couples pris en charge vers un don d'ovocytes;

Considérant que, hors de France, depuis 1992, les prélèvements de globule polaire sont proposés comme alternative ou technique complémentaire au prélèvement de cellules embryonnaires; que l'équipe américaine de Kuliev, pionnière dans ce domaine, a publié en 2011 ses résultats sur plus de 20 000 globules polaires pour des maladies génétiques mendéliennes ou des aneuploïdies et qu'elle rapporte un taux de 46,8 % de globules aneuploïdes testés; que de nombreuses autres équipes américaines et européennes pratiquent aujourd'hui cette technique;

Considérant que l'équipe de Jacqueline Selva a développé l'étude du premier globule polaire pour les patientes âgées de plus de trente-huit ans et celles qui sont en échec récurrent d'implantation en analysant les chromosomes les plus fréquemment impliqués dans les fausses couches spontanées et ceux pour lesquels un risque particulier a été identifié; que les titres, diplômes, expérience et travaux fournis à l'appui de la demande permettent de s'assurer des compétences du responsable et des membres de l'équipe en la matière; que l'équipe du professeur Jacqueline Selva est internationalement reconnue et dispose d'une solide expérience permettant de mettre en œuvre le projet présenté;

Considérant que cette technique doit s'inscrire dans la perspective d'une amélioration du procédé biologique de fécondation *in vitro* avec micromanipulation et être réservée aux situations d'échecs répétés d'implantation ou de fausses couches spontanées à répétition en permettant de détecter les anomalies de la première division méiotique qui pourraient être responsables de ces événements; que l'efficacité clinique de cette technique reste à démontrer notamment dans les indications d'âge maternel avancé, rendant pertinente l'existence de protocoles de recherche randomisés, comme celui mis en place par l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology);

Considérant en outre que cette technique requiert une compétence particulière et nécessite un équipement laser, spécifique, indispensable pour le prélèvement du globule polaire, ainsi qu'une excellente coordination avec un laboratoire de cytogénétique proche et rompu à ce type d'analyse, afin que le résultat soit connu rapidement et ne retarde pas la micro-injection pour ne pas générer un vieillissement iatrogène des ovocytes;

Considérant que l'analyse ne pourra être réalisée que sur les cinq chromosomes les plus impliqués dans les fausses couches spontanées (chromosomes 13, 16, 18, 21 et 22); que l'analyse chromosomique devra être limitée au premier globule polaire et sera divisée en deux étapes: le prélèvement qui a lieu après la décoronisation des ovocytes recueillis par ponction des follicules ovariens; l'analyse chromosomique qui a lieu au laboratoire de cytogénétique en utilisant la technique de FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) avec les sondes des cinq chromosomes (13, 16, 18, 21 et 22) les plus impliqués dans les aneuploïdies observées lors des fausses couches spontanées ou des échecs répétés d'implantation; dès connaissance du résultat, les ovocytes euploïdes pour ces cinq chromosomes sont micro-injectés et les autres étapes de la fécondation *in vitro* avec micromanipulation ne sont pas modifiées;

Considérant en conséquence que 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 sont respectés,

Décide:

Article 1^{er}

La technique d'assistance médicale à la procréation ayant pour finalité le prélèvement du globule polaire est autorisée dans les conditions décrites dans le dossier de demande d'autorisation présenté par le centre hospitalier intercommunal de Poissy - Saint-Germain-en-Laye (service d'histologie, embryologie, cytogénétique, biologie de la reproduction et génétique médicale, Jacqueline Selva).

Le prélèvement du globule polaire ne peut s'inscrire que dans la perspective d'une amélioration du procédé biologique de fécondation *in vitro* avec micromanipulation et être réservé aux situa-

tions d'échecs répétés d'implantation ou de fausses couches spontanées à répétition en permettant de détecter les anomalies de la première division méiotique qui pourraient être responsables de ces événements.

Cette technique fera l'objet d'une inscription sur la liste des techniques visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité du procédé biologique de fécondation *in vitro* avec micromanipulation en application des dispositions du code de la santé publique susvisé qui précisera par ailleurs dans quelles conditions elle peut être réalisée.

Article 2

La présente autorisation peut être suspendue à tout moment, pour une durée maximale de trois mois, en cas de violation des dispositions législatives ou réglementaires, par le directeur général de l'Agence de la biomédecine. L'autorisation peut également être retirée, selon les modalités prévues par les dispositions des articles du code de la santé publique susvisé.

Article 3

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