

Synthèse des rapports d'inspection des activités d'AMP transmis à l'Agence de la biomédecine en 2011

Edition février 2012

Article R.2141-33 du code de la santé publique

« Les établissements de santé, organismes et laboratoires de biologie médicale autorisés à pratiquer des activités d'assistance médicale à la procréation font l'objet d'une inspection ou d'un contrôle, par les agents mentionnés à l'article L. 1421-1, à un rythme au moins biennal. »

Article R.2141-34 du code de la santé publique

« L'Agence de la biomédecine effectue chaque année une synthèse des rapports de contrôle et d'inspection relatifs aux activités d'assistance médicale à la procréation qui lui sont transmis conformément à l'article L.1418-2. Elle adresse ce rapport au ministre de la santé avant le 28 février de l'année suivante. »

Après avoir rappelé les modifications législatives de la loi du 7 juillet 2011 (I), nous présenterons une analyse des rapports d'inspection transmis à l'Agence de la biomédecine et des principales questions soulevées à cette occasion (ABM) (II).

Nous soulignerons ensuite l'importance des relations clinico-biologiques dans l'organisation, le fonctionnement et les résultats des activités d'AMP (III).

I. Les modifications apportées par la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique pouvant avoir des conséquences sur les bonnes pratiques

Les articles L.2141-1 et 2141-2 rappellent la définition de l'AMP (pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle) et sa finalité médicale (remédier à l'infertilité d'un couple ou éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité).

Est supprimée toute référence au statut juridique du couple et à une durée de vie commune minimale. Le caractère exceptionnel de l'accueil d'embryon est supprimé (L.2141-6).

Le don de gamète reste anonyme et devient possible pour des personnes majeures n'ayant pas procréé avec la possibilité, à définir par décret, d'une autoconservation.

Un référentiel de bonnes pratiques pour l'AMP avec tiers donneur doit être proposé par l'Agence de la biomédecine.

Doivent être privilégiés les pratiques et les procédés qui permettent de limiter le nombre d'embryons conservés à ce qui est strictement nécessaire pour la réussite de l'AMP.

Les agréments délivrés par l'Agence de la biomédecine pour les activités cliniques et biologiques d'AMP sont supprimés mais « pour être autorisés à exercer ces activités, les établissements, les laboratoires et les organismes (...) doivent faire appel à des praticiens en mesure de prouver leur compétence » (L.2142-1). Conformément à l'article L.6211-7, les activités biologiques d'AMP ne peuvent être réalisées que par un biologiste médical ou, pour certaines phases, sous sa responsabilité. Celui-ci doit donc être médecin ou pharmacien et biologiste médical ce qui exclut à l'avenir les personnalités scientifiques (Instruction n° DGOS/R3/PF/PP4/2011/425 du 14 novembre 2011 relative à la suppression des agréments délivrés par l'Agence de la biomédecine aux praticiens en AMP et en DPN). Cette disposition nouvelle, en l'absence de décret d'application, peut être d'application difficile aux équipes qui ont des difficultés à recruter des biologistes médicaux spécialisés en biologie de la reproduction.

Les sages-femmes sont autorisées à concourir aux activités d'AMP dans des conditions qui seront fixées par décret (L.4151-1) ce qui permettra de régulariser une situation fréquente dans les centres d'AMP publics où elles ont en charge les échographies de monitoring ovarien, les entretiens d'information au début et en cours de stimulation ovarienne, en sus de leurs tâches habituelles, les échographies de début de grossesse, le suivi des courbes d'hormones de grossesse, les issues de grossesse, l'informatisation pour les bilans d'activité ou le registre FIV.

L'activité biologique d'AMP est, comme pour les autres activités de biologie médicale, soumise aux procédures d'accréditation du COFRAC ; cependant le référentiel spécifique pour la biologie de la reproduction (contrôle de qualité,) n'est pas encore finalisé alors que les laboratoires doivent dès 2012 commencer la procédure auprès de cet organisme.

La stimulation ovarienne, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'AMP, est soumise à des règles de bonnes pratiques qui seront fixées par arrêté (R.2141-1). Cette

prescription veut répondre à la proportion et à la gravité potentielle des effets indésirables liés à la stimulation ovarienne. Dans le cadre de l'AMP, les effets indésirables liés à la stimulation ovarienne représentent près de la moitié des événements rapportés en AMP vigilance.

Le guide d'inspection des activités d'AMP par insémination artificielle ou par FIV a été actualisé pour prendre en compte les modifications apportées par la loi et mis à disposition des ARS en février 2012.

II. Analyse des rapports d'inspections

L'inspection des activités d'AMP, une priorité nationale

L'inspection des activités d'AMP fait partie en 2011 et 2012 des directives nationales d'orientation fixées par le comité national de pilotage mais la formation spécifique à l'intention des médecins et pharmaciens inspecteurs des ARS n'a été organisée qu'en janvier 2012 par l'EHESP.

Les inspections réalisées en 2011

Ont été transmis à l'ABM en 2011, après un double rappel aux ARS, 5 rapports d'inspection de laboratoires ayant uniquement une activité de préparation du sperme en vue d'insémination artificielle (IA), 4 privés et un hospitalier, et 10 rapports d'inspection de centres clinico-biologiques d'AMP, 5 centres publics et 5 centres privés à but lucratif.

Les laboratoires d'insémination artificielle (IA) étaient autorisés pour le recueil, la préparation et la conservation du sperme; les centres d'AMP étaient autorisés pour l'IA, pour la préparation des ovocytes et la fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation et la conservation des embryons en vue d'un projet parental. Trois CHU étaient également autorisés pour le don et la conservation de gamètes et un pour l'AMP en contexte viral.

Ces 15 rapports portent sur une inspection effectuée en 2009, 8 inspections en 2010 et 6 inspections en 2011. La production des rapports définitifs à la suite de la procédure contradictoire est donc tardive, généralement proche de 6 mois parfois sur plus d'un an.

L'insuffisance du nombre d'inspections est souvent justifiée par :

- le petit nombre et le faible risque sanitaire des activités d'AMP parmi les activités à risque des établissements de la région
- la technicité requise pour réaliser ces inspections conjointes médecin-pharmacien nécessitant une formation et un accompagnement spécifique (la mission d'inspection de l'Agence de la biomédecine a accompagné 9 inspections effectuées par les ARS de Rhône-Alpes, PACA, Poitou-Charentes et Haute Normandie en 2011)
- la complexité des 5 autorisations d'activités cliniques et des 7 d'activités biologiques avec des dates de validité parfois différentes
- le temps nécessaire à l'inspection (préparation, inspection, rapport en procédure contradictoire et suivi)
- le sentiment de « double emploi » compte tenu de l'obligation d'accréditation des laboratoires
- l'attente de la révision du SROS périnatalité en 2012 qui pourrait modifier l'implantation des structures.

Au total :

L'Auvergne, la Champagne-Ardenne et la Bourgogne ont indiqué ne pas avoir réalisé d'inspection d'activités d'AMP en 2011. L'Ile de France qui compte le plus grand nombre de structures d'AMP n'a pas transmis à l'Agence de la biomédecine de rapport d'inspection en 2011.

Les LABM pour l'insémination artificielle ont été inspectés en Alsace, en Limousin et en Picardie; les 10 centres d'AMP ont été inspectés en Basse Normandie, Bretagne, Limousin Lorraine, PACA et Picardie.

Depuis 2009, l'ABM a été informée de 80 inspections réalisées, 29 de laboratoires d'IA et 51 de centres d'AMP, 12 en Alsace, 7 en Aquitaine, 3 en Basse Normandie, 1 en Bourgogne, 4 en Bretagne, 1 en Corse, 3 en Franche Comté, 1 en Guadeloupe, 1 en Guyane, 1 en Haute Normandie, 5 en Ile de France, 2 à la Réunion, 5 en Languedoc Roussillon, 2 en Limousin, 1 en Lorraine, 1 en Martinique, 1 dans le Nord, 6 en PACA, 5 en Pays de Loire, 3 en Picardie, 5 en Poitou-Charentes, 10 en Rhône Alpes. (cf tableaux en annexe)

Le fonctionnement des équipes médicales

Les principales remarques faites à l'occasion des inspections des laboratoires autorisés à la préparation du sperme en vue d'insémination artificielle portent :

- sur le manque de concertation clinico-biologique rendu responsable du manque de suivi des issues de grossesse et d'une façon générale de l'insuffisance de traçabilité au niveau des dossiers et des registres
- sur le manque de continuité des soins compte tenu de la faiblesse de l'activité et du peu de praticiens agréés par laboratoire, le plus souvent un seul.

L'agencement des locaux

On relève également un laboratoire inadapté qui, en l'état, ne pourrait pas bénéficier d'une accréditation.

Au niveau des centres FIV, si les locaux où se déroulent les activités cliniques et biologiques sont généralement adaptés, il n'en n'est pas de même pour la salle de cryogénie jugée insuffisante 4 fois sur 10 (les 4 fois en CHU), ce qui met en danger le personnel mais également la conservation des gamètes et des embryons.

Il faut distinguer la conservation d'embryons dans le cadre d'un cycle d'AMP de la conservation d'embryons sans projet parental, dont l'encadrement réglementaire est différent ; le vœu du législateur est de privilégier les pratiques et les procédés qui permettent de limiter le nombre d'embryons conservés à ce qui est strictement nécessaire pour la réussite de l'AMP mais le transfert d'embryons congelés permet d'éviter des stimulations ovariennes et des prélèvements ovocytaires toujours pénibles et parfois dangereux.

L'hygiène

Les modalités de nettoyage du laboratoire et notamment de la hotte et des étuves posent toujours question compte tenu de la sensibilité des cultures par rapport à la cytotoxicité et à l'embryotoxicité des produits utilisés. Tous les produits actifs sur les germes sont toxiques pour les cellules et les embryons à des doses variables ; il convient donc de les employer avec parcimonie, d'éviter les désinfectants volatils et les sprays et de privilégier la prévention des contaminations par des nettoyages fréquents à l'eau stérile. L'utilisation de hottes pour les manipulations des gamètes et la fécondation est essentielle ainsi que le respect des règles d'usage et le contrôle régulier des bio contaminations en concertation avec le CLIN. Une attention particulière doit être portée aux étuves et aux risques liés à la contamination de l'air par des vapeurs toxiques venant par des prises d'air de pièces voisines.

Au total 3 centres ont été jugés « satisfaisants », 5 « acceptables » et deux « moyens » sans qu'aucune suspension ou mise en demeure n'ait été nécessaire. Cependant en moyenne une dizaine de remarques ont été faites lors de chaque inspection nécessitant la mise en place d'un suivi (qui explique en partie la longueur de la procédure contradictoire, les centres essayant de répondre aux remarques avant la fin de la procédure).

III. Les relations clinico-biologiques et le dossier médical commun

La coordination clinico-biologique doit porter sur l'information des couples et le recueil des consentements mais également sur le bilan de stérilité et l'élaboration du protocole de soins y compris le nombre d'ovocytes à féconder et d'embryons à transférer.

Trop souvent elle se limite à une simple coordination du monitoring de l'ovulation et de la ponction ovocytaire, parfois simplement téléphonique.

Elle doit permettre de disposer pour chaque couple d'un dossier médical commun et pour chaque centre d'un registre répondant aux critères réglementaires, notamment ceux définis par l'Agence de la biomédecine dans le cadre de la collecte réglementaire des données individuelles de FIV.

L'information des couples repose sur une consultation médicale et la remise d'un dossier-guide mais elle est souvent précédée par une information collective organisée par les centres avec des modalités de financement différentes d'un centre à l'autre. De même le coût de la consultation de psychologue

parfois exigée par certains centres est pris en charge différemment dans les secteurs public et privé. Chaque centre devrait proposer aux couples un livret d'information précisant les modalités de son organisation pour permettre un choix éclairé.

Les organisations des centres sont souvent différentes dans les secteurs public et privé notamment pour des questions de rémunération des sages femmes et des psychologues qui ne peuvent ou ne peuvent pas facturer leurs actes.

Dans le secteur public les sages femmes jouent un rôle essentiel, assurent la coordination des activités cliniques et biologiques en s'appuyant sur des réunions d'inclusion dans les protocoles puis de management des cycles de fécondation.

Dans le secteur privé où les sages femmes sont dédiées à l'activité d'obstétrique, la coordination repose davantage sur les secrétariats ; les réunions clinico-biologiques sont plus difficiles à organiser du fait de l'activité libérale des gynécologues avec souvent des lieux d'exercice en dehors du centre.

Les biologistes regrettent souvent de ne pas être suffisamment associés aux décisions (notamment pour les inséminations artificielles intraconjugales) et d'avoir des difficultés à collecter les informations nécessaires au dossier commun, au rapport annuel d'activité et au registre des FIV et même aux signalements d'AMP vigilance.

La personne responsable (R.2142-19) doit pouvoir s'appuyer sur le coordinateur (R.2142-37) pour obtenir une bonne coordination clinico-biologique et les données cliniques indispensables au suivi des tentatives.

La révision des règlements intérieurs souvent trop succincts pourrait permettre de sensibiliser les praticiens à l'importance de la concertation clinico-biologique en fixant les modalités précises.

La constitution d'un dossier médical commun clinico-biologique (R.2142-9) est prévu au chapitre II-5 des bonnes pratiques non seulement pour les FIV mais également pour les IA; il rassemble les pièces administratives réglementaires mais également les informations cliniques et biologiques du couple concernant le diagnostic d'infertilité et la proposition thérapeutique jusqu'à l'issue de grossesse et doit permettre de renseigner le rapport annuel d'activité et le registre FIV (obligatoire depuis 2010). L'annexe IV du guide d'inspection établit la check-list du contenu du dossier clinico-biologique. Il est complété par des registres des gamètes (R.2142-33) et des embryons (R.2142-34) pour permettre une traçabilité parfaite du prélèvement d'ovocytes au transfert ou à la conservation des embryons.

En l'absence d'informatisation, le dossier médical commun est généralement constitué *a posteriori* par le biologiste ; il contient en général les pièces réglementaires mais ne comporte pas toujours les informations permettant de comprendre et de suivre la démarche diagnostique puis thérapeutique.

Lorsque le dossier médical est informatisé, il est souvent possible au clinicien et au biologiste de renseigner le même dossier qui est alors complet en cas de bonne collaboration de l'ensemble des acteurs qui interviennent ou sont intervenus dans la prise en charge.

Cependant les logiciels utilisés en AMP présentent fréquemment des problèmes de sécurité, de cohérence et de validité. Ils devraient prévoir des droits d'accès spécifiques selon la profession ou/et les rubriques à renseigner, le traçage des dates et des personnes qui saisissent ou modifient les données.

La cohérence des données devrait être vérifiée dès la saisie en interdisant l'entrée de données aberrantes (âge, nombre d'embryons supérieur au nombre d'ovocytes etc...) et en demandant une validation des données par un responsable désigné.

On remarque également que les champs peuvent différer selon les logiciels de même que le transcodage des données dont ni l'utilisateur ni l'Agence de la biomédecine ne maîtrisent les modalités.

Enfin la possibilité pour chaque centre de créer ses propres modules ne permet aucune cohérence d'un centre à l'autre; la sécurité des données varie selon chaque centre et il n'existe pas de validation des modules implantés.

Le minimum exigible serait lorsque plusieurs personnes sont autorisées à entrer des données, que ces entrées soient tracées dans un journal de changements non modifiable par quiconque et qu'une seule soit autorisée à les modifier ou à les valider.

La qualité des données transmises à l'ABM et utilisées tant pour le rapport annuel que pour le registre FIV doit être améliorée pour pouvoir évaluer l'activité et les résultats des centres.

A titre d'exemple, la mission d'inspection a effectué dans un centre un test de modification du nombre d'embryons congelés après ponction effectuée 8 mois plus tôt et a constaté qu'il est possible non seulement de modifier le nombre d'embryons mais même d'entrer un nombre plus élevé que celui d'ovocytes prélevés.

Les centres d'AMP devraient également établir une cartographie de chaque cuve de cryoconservation permettant, sans avoir à retourner aux dossiers des couples ou aux registres de localiser les différentes paillettes de gamètes ou d'embryons. Certains logiciels proposent pour cela un module spécifique.

Cette cartographie des cuves est indispensable pour identifier au fur et à mesure les embryons qui ne font plus l'objet d'un projet parental et doivent être détruits ou anonymisés en vue de leur accueil ou pour être donnés à la recherche. Elle serait également très utile en cas d'incident lorsqu'une paillette contenant des embryons potentiellement infectés a été mise par erreur dans la cuve.

IV. Conclusion

Le nombre d'inspections des activités d'AMP réalisées chaque année reste insuffisant mais la qualité des rapports s'améliore par la généralisation de l'utilisation du guide d'inspection. Les locaux techniques inspectés à l'exception notable des salles de cryoconservation sont maintenant mieux adaptés du fait du regroupement sur le même site des activités cliniques et biologiques.

Le guide d'inspection a été actualisé en 2011 et la grille d'inspection peut être utilisée en auto-évaluation par les centres d'AMP pour préparer leur accréditation par le COFRAC ; l'inspection elle-même repose sur une enquête ascendante du parcours de soins des couples à partir des derniers dossiers clos, ce que ne peut pas faire le COFRAC. Il devrait également diminuer le temps d'inspection sur place.

Compte tenu du nombre de structures à inspecter et du temps nécessaire il est intéressant de prioriser les inspections sur l'analyse des risques (activité trop faible ou trop importante, absence des notifications en AMP vigilance ou de mise en place de mesures correctives, organisation centrée sur un même site ou dispersée sur plusieurs sites, modification et turn-over des équipes, plaintes et signalements, absence d'engagement dans la procédure d'accréditation ou signalement du COFRAC, nouvelle autorisation ou renouvellement d'activité...).

L'importance des rôles des personnes responsables et des coordinateurs s'exprime notamment dans la qualité des dossiers clinico-biologiques communs et des registres qui permettent de tracer la qualité des pratiques et de renseigner le rapport annuel d'activité et le registre FIV qui permettront de évaluer (comparer est un gros mot !) les résultats des centres.

Les modifications apportées par la loi de juillet 2011 privilégient l'application des bonnes pratiques qui seront complétées par les textes attendus

- sur les nouvelles conditions relatives au donneur,
- fixant la liste des procédés biologiques utilisés en AMP et les modalités et critères d'autorisation des nouveaux procédés
- élaborant les critères d'accréditation des laboratoires d'AMP
- définissant les conditions d'exercice des sages femmes dans les activités d'AMP
- établissant les règles de bonnes pratiques en stimulation ovarienne et en AMP avec donneurs.

Annexe

Inspection des activités d'AMP

Année 2009

Région	Centre	IAC seul	FIV
Alsace	LABM MONNIER Cernay	1	
Alsace	LABM KLUMPP Strasbourg	1	
Alsace	LABM Pegon, Mulhouse	1	
Alsace	LABM Bensimon Strasbourg	1	
Aquitaine	CHU Bx		1
Aquitaine	SELAFA		1
Bourgogne	CHU Dijon		1
Franche Comté	POLYCLINIQUE DE FRANCHE COMTE		1
Franche Comté	LABORATOIRE CBM		1
Guadeloupe	CHU Pointe à Pitre		1
Guyane	CH DE CAYENNE	1	
Haute Normandie	LABM LAFOREST ROBLIN, Coutances	1	
IDF	INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS		1
La Réunion	LABM JEANNE D'ARC (Verrougstraete)		1
Languedoc Roussillon	LABM FOURQUET GOULESQUE Nîmes	1	
Languedoc Roussillon	LABM HICHRI, Montpellier		1
Languedoc Roussillon	CHU Montpellier		
Languedoc Roussillon	LABM SELARL BIO 2000 Béziers	1	
Languedoc Roussillon	LABM Narbonne	1	
Pays de Loire	LABM CBMS		1
Pays de Loire	HOPITAL MERE ENFANT Nantes		1
Pays de Loire	LABM MEDI SCIENCE La Roche sur Yon	1	
Poitou-Charentes	LABORATOIRE CERDIBIO, Saintes	1	
Poitou-Charentes	CHU Poitiers		1
Rhône-Alpes	CHU St Etienne		1
Rhône-Alpes	CHU Grenoble		1
Rhône-Alpes	CLINIQUE BELDONNE, Besançon		1
TOTAL		11	15

Année 2010

Région	Centre	IAC seul	FIV
Alsace	LABM du Vignoble, Kayzersberg	1	
Alsace	LABM Barrand, Colmar	1	
Alsace	CHU, Strasbourg		1
Alsace	CHU Strasbourg		1
Basse Normandie	CHU Caen		1
Corse	LABM Vialle	1	
Franche Comté	CHU Besançon		1
IDF	CLINIQUE DE LA DHUYS, Bagnolet		1
IDF	CHI Poissy St Germain		1
IDF	Parly 2		1
IDF	Parisis		1
La Réunion	CH St Pierre		1
Limousin	CHU Limoges		1
Limousin	Laboratoire Leymarie à Brive	1	
Picardie	CH Senlis		1
Picardie	CH Soissons	1	
Picardie	LABM Compiègne	1	
Poitou-Charentes	Clinique du Mail La Rochelle		1
Rhône Alpes	CH Roanne		1
Rhône Alpes	Natécia		1
Rhône Alpes	Grenoble		1
TOTAL		6	15

Année 2011 (prévision)

Région	Centre	IAC seul	FIV
Alsace	Centre Diaconat, Mulhouse		1
Alsace	CHU Strasbourg (prélèvements spermatozoïdes)		1
Alsace	Labo bio reprod CH Mulhouse	1	
Aquitaine	Centre clinico-biologique, Périgueux		1
Aquitaine	Laboratoire de Bergerac	1	
Aquitaine	CHU Bordeaux		1
Aquitaine	Clinique Jean Villar, Bx		1
Aquitaine	Labo Agen	1	
Basse Normandie	Dynabio Equeurville, polyclinique du Cotentin		1
Basse Normandie	LABM CH Flers (IA)	1	
Bretagne	CHU Brest		1
Bretagne	CHU Rennes		1
Bretagne	Clinique Rennes		1
Bretagne	Lorient CHBS		1
Martinique	Clinique Ste Marie		1
PACA	AP-HM Conception, Marseille (juin)		1
PACA	CHU Nice		1
PACA	CH Aix en Provence		1
PACA	laboratoire DRAI OBADIA (marseille 12 ^e)	1	
PACA	laboratoire CELSCE LHOSTE		1
Pays de Loire	Labo Atlantique, Bretéché (FIV)		1
Pays de Loire	LABM Beclard (IA)	1	
Poitou Charente	CHU Poitiers		1
Poitou Charente	Niort	1	
Rhône Alpes	HCL Mère-Enfants		1
Rhône Alpes	LABM Boulanger Savoie	1	
Rhône Alpes	LABM Mendez Hte Savoie	1	
Rhône Alpes	Clinique du Val d'Ouest		1
Lorraine	Maternité régionale Nancy (CAG)		1
TOTAL		9	20