

# **Synthèse des rapports d'inspection des activités d'AMP transmis à l'Agence de la biomédecine en 2013**

Edition 2014

« L'Agence de la biomédecine effectue chaque année une synthèse des rapports de contrôle et d'inspection relatifs aux activités d'AMP qui lui sont transmis conformément à l'Article L.1418-2. Elle adresse ce rapport au ministre chargé de la santé avant le 28 février de l'année suivante. »  
(Article R.2141-34 du CSP)

On trouve les synthèses annuelles 2009, 2010, 2011, 2012 et celle-ci pour 2013 sur le site de l'Agence :

<http://www.agence-biomedecine.fr/Synthese-des-rapports-de-contrôle>

Le nombre de laboratoires et de centres a peu varié de 2009 à 2013 même si le nombre réellement en activités n'est pas certain et on peut considérer que sur cette période ont été inspectés ;

- 56 des 92 (61 %) laboratoires de biologie médicale ayant uniquement une activité de préparation de sperme en vue d'une insémination artificielle
- 98 des 113 (87%) centres d'AMP dont 44 établissements privés à but lucratif, 2 ESPIC et 52 établissements publics de santé. Les activités biologiques doivent être autorisées sur le site qui réalise les activités cliniques et être mises en œuvre par un laboratoire de biologie médicale public ou privé.

La Mission d'inspection de l'ABM a accompagné les ARS sur 55 de ces inspections (56%).

Ces activités devraient être inspectées tous les deux ans (R.2141-33 CSP) et les directives nationales d'orientation des inspections contrôles les ont placées en priorité pour les ARS en 2011, 2012 et 2013.

On ne peut que constater l'impossibilité de répondre aux prescriptions réglementaires transcrites de la directive européenne (qui ne sont, semble-t-il, appliquées par aucun pays membre).

En 2013, 55 rapports d'inspection ont été reçus, 27 de centres d'AMP et 28 de laboratoires de préparation du sperme en vue d'une insémination artificielle dont 24 exploitables.

Ces rapports correspondent à des inspections effectuées en 2009 (1), en 2011 (3), en 2012 (34) et en 2013 (15).

L'exploitation de la grille d'inspection, chapitre par chapitre, est possible **en classification SAMI** (satisfaisant, acceptable, moyen, insuffisant):

<http://www.agence-biomedecine.fr/Referentiel-inspection-AMP>

#### **Grille d'inspection et classification en satisfaisant, acceptable, moyen ou insuffisant (SAMI)**

- I. Personnel
  - 1 Fonctions transversales dans la structure d'AMP
  - 2 Organigramme et gestion
  - 3 Planning et continuité des soins
- II. Organisation & fonctionnement
  - 1 Locaux équipements et procédures généraux
  - 2 Locaux équipements et consommables spécifiques aux activités cliniques
  - 3 Locaux équipements et procédures spécifiques aux activités biologiques
  - 4 Salles de stockage en azote et transports de gamètes en azote
- III. Mise en œuvre des activités d'AMP en intraconjugal
  - 1 Etapes préalables à l'AMP
  - 2 Dossier médical
  - 3 Parcours de soins. Traçabilité et registres
  - 4 Analyse des pratiques : activités cliniques
  - 5 Analyse des pratiques : activités biologiques
  - 6 Prise en charge des couples en contexte viral
- IV. Mise en œuvre des activités de don de gamètes
- V. Mise en œuvre de l'activité biologique d'accueil d'embryon
- VI. Mise en œuvre de l'activité clinique et biologique d'accueil de l'embryon
  - 1 Couple donneur
  - 2 Couple receveur
  - 3 Modalités de mise en œuvre de l'accueil

- VII. Conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux
- VIII. AMP Vigilance

**I- Synthèse des grilles d'inspection en classification SAMI (satisfaisant, acceptable, moyen, insuffisant) de 24 laboratoires de préparation de sperme en vue d'insémination artificielle dont les rapports jugés exploitables ont été reçus en 2013 par l'ABM**

Parmi les rapports d'inspection de laboratoires autorisés pour la préparation de sperme en vue d'insémination artificielle (hors centres clinico-biologiques d'AMP) transmis par les ARS, 24 (provenant de 8 ARS) ont été exploités dans cette synthèse : 1 rapport correspondait à une inspection réalisée en 2009, 1 à une inspection de 2011, 15 de 2012 et 8 de 2013.

Il s'agissait uniquement de LBM privés à but lucratif; aucun rapport d'inspection de laboratoire d'établissement public n'a été transmis. en 2013

On constate qu'aucun rapport d'inspection ne relève formellement d'écarts par rapport à la réglementation mais seulement des remarques n'entraînant aucune mise en demeure formelle mais plutôt des recommandations. L'examen des grilles d'inspection montre pourtant que des écarts ont été constatés mais n'ont pas été considérés comme significatifs par les ARS. Toutefois certains écarts auraient pu justifier la mise en place de mesures immédiates voire une décision de suspension de l'autorisation, notamment lorsque le laboratoire n'est pas conforme à la réglementation et au dossier autorisé ou ne respecte pas les principales règles de bonnes pratiques. Cela n'a pas été la décision des ARS concernées.

Lorsque le rapport d'inspection est adressé au laboratoire dans le cadre de la procédure contradictoire, celui-ci, le plus souvent, essaie de résoudre les principaux problèmes constatés avant de répondre, ce qui peut entraîner des délais de réponse importants parfois de plusieurs mois.

A l'évidence, il y a un problème de suivi des inspections dans le temps utile et ce n'est souvent qu'au moment du renouvellement d'autorisation que le suivi est actualisé...

Le tableau de synthèse ci-après montre que

- 1) s'agissant des fonctions transversales, sont considérés comme moyens ou insuffisants
  - 35% des laboratoires pour la définition des responsabilités, les fiches de poste et habilitation des personnels
  - 26% pour les questions d'organigramme et de gestion
- 2) S'agissant de l'organisation générale et du fonctionnement sont considérés comme moyens ou insuffisants
  - 70% des laboratoires pour leurs locaux dédiés à l'AMP
  - 26% pour les plannings et la continuité des soins
  - 48% pour la qualité du partage d'information entre cliniciens et biologistes participant à l'activité
- 3) S'agissant des activités biologiques de préparation du sperme en vue d'insémination artificielle sont considérés comme moyens ou insuffisants
  - 43% des laboratoires pour les étapes préalables à l'AMP
  - 26% pour l'analyse des différentes phases
- 4) Enfin, 30% des laboratoires d'IAC uniquement ont une fonction d'AMP vigilance moyenne ou insuffisante en termes de volume de déclarations d'AMP vigilance.

L'arrêté du 3 août 2010 relatif aux bonnes pratiques est explicite mais ses prescriptions ne sont pas toujours suivies par les laboratoires dont l'AMP est une activité mineure.

Les constatations les plus préoccupantes portent sur l'absence ou la mauvaise qualité des relations clinico-biologiques et des dossiers médicaux, rarement informatisés car en dehors du système de gestion informatique habituel du laboratoire; les données cliniques du bilan d'infertilité du couple, de la stimulation ovarienne, éléments ayant conduit à poser l'indication d'insémination artificielle et définir une stratégie de prise en charge devraient être connues du biologiste qui est amené à réaliser la

### Mission d'inspection

préparation de sperme en vue d'insémination ; le dossier biologique ne contient pas les informations cliniques minimales concernant le couple et donc ne dispose pas de la justification explicite de l'indication. Les gynécologues concertent peu sur la prescription des examens de laboratoires et la stimulation ovarienne. Les biologistes sont rarement consultés dans l'indication d'insémination artificielle (qui n'est souvent même pas rapportée dans le dossier et alors même que les paramètres spermatiques peuvent être « limites »); les biologistes dépendent d'autant plus du prescripteur que le laboratoire a une faible activité, que la concurrence est à proximité, qu'il n'y a pas de staffs d'inclusion avec les gynécologues et qu'ils sont trop rarement organisés en réseau avec un centre clinico-biologique d'AMP.

Bien des laboratoires considèrent l'AMP comme une activité annexe et ne l'incluent pas dans leur système de gestion de la qualité; les biologistes connaissent mal la réglementation spécifique et se sentent impuissants à la faire appliquer lorsque le prescripteur ne la suit pas.

On relève des manquements en ce qui concerne les procédures, l'habilitation des techniciens, le suivi d'indicateurs de qualité et d'efficacité, l'archivage...

Les entretiens du biologiste avec les couples sont rarement tracés y compris l'information, le consentement, les précautions nécessaires d'identitovigilance (photographie, modalités de vérification notées et signées...). ou le délai de réflexion.

Le suivi d'indicateurs de qualité et de résultat et leur discussion avec les gynécologues est très souvent absent; il en est de même en ce qui concerne les déclarations d'AMP vigilance.

Les modalités de transport de la préparation de sperme du laboratoire au cabinet du gynécologue pour l'insémination ne sont généralement pas tracées ne permettant pas d'évaluer les risques.

Le remplacement du biologiste compétent en cas d'absence inopinée ou programmée n'est pas toujours prévu, la validation technique et biologique des préparations de sperme ne peut alors être réalisée. Les techniciens de laboratoire devraient disposer d'une fiche de poste et d'une habilitation pour chaque acte qu'ils pratiquent; l'accréditation COFRAC l'exigera mais peu de laboratoires se sont engagés dans l'accréditation de cette activité, le guide d'aide à l'accréditation en biologie de la reproduction n'étant pas encore disponible.

Le contrôle microbiologique notamment des hottes à flux laminaire (dont certaines sont encore à flux horizontal) n'est pas suffisamment strict et ne fait pas souvent l'objet d'un protocole.

Enfin les locaux et notamment les salles de recueil de sperme ne suivent pas les bonnes pratiques (accès handicapés, lavabos mains libres, instructions claires et traduites, hygiène, confidentialité...).

**On trouve encore des laboratoires réalisant dans la même salle la spermologie et la préparation du sperme.**

Les laboratoires doivent être incités à participer à un réseau avec un centres clinico-biologique d'AMP de proximité pour orienter les couples dans le cadre d'un parcours de soins.

Les gynécologues doivent comprendre l'intérêt d'une bonne coordination clinico-biologique s'appuyant sur des staffs d'inclusion des couples avec les biologistes.

Synthèse des réponses des rapports d'inspections IAC 2013						
		Nombre de réponse en SAMI				
		S	A	M	I	M + I
<b>I. Personnel</b>						
	1. Fonctions transversales	9	6	4	4	34,78%
	2. Organigramme et gestion	14	3	5	1	26,09%
<b>II. Organisation générale et fonctionnement</b>						
	1. Locaux, équipements et procédures générales	7	0	7	9	<b>69,57%</b>
	2. Plannings et continuité des soins	16	1	5	1	26,09%
	3. Dossier du couple	8	4	6	5	<b>47,83%</b>
	4. Transport, étiquetage des gamètes et/ou de la préparation spermatique	non exploitable				
<b>III. Activités biologiques de préparation et conservation de sperme en vue d'une IA</b>						
	1. Etapes préalables à l'AMP	11	2	6	4	<b>43,48%</b>
	2. Analyse des différentes phases	14	3	2	4	26,09%
<b>IV. AMP</b>						
	Vigilance	12	4	5	2	30,43%

**II- Synthèse de la grille d'inspection en classification SAMI (satisfaisant, acceptable, moyen, insuffisant) de 27 centres clinico-biologiques d'AMP dont les rapports reçus en 2013 sont exploitables**

Parmi les rapports d'inspection de Centres clinico-biologiques d'AMP transmis par les ARS en 2013, 27 rapports (provenant de 11 ARS) ont été exploités dans cette synthèse.

Ils correspondaient à 2 inspections réalisées en 2011, 19 en 2012 et 6 en 2013.

13 centres d'AMP étaient privés à but lucratif; certains centres d'AMP dans des établissements publics ou à but non lucratif confient par convention leurs activités biologiques à des LBM privés.

Le tableau de synthèse ci-après montre que :

**1) Personnel**

L'inspection porte sur les fonctions transversales c'est-à-dire sur les relations formalisées entre cliniciens et biologistes et notamment sur les missions du coordinateur, de la personne responsable, du responsable assurance qualité et du correspondant d'AMP vigilance.

Elle porte également sur l'organisation (organigramme et gestion) et de façon générale sur les relations clinico-biologiques.

Les compétences des praticiens, les fiches de poste, l'habilitation des techniciens, la formation continue sont examinés.

Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont liés à l'organigramme du Centre et à la continuité des soins.

Les organigrammes sont encore présentés séparément pour les activités cliniques et les activités biologiques avec des confusions ou des imprécisions sur les missions de la personne responsable (le plus souvent un biologiste), du coordinateur (le plus souvent un gynécologue), du correspondant d'AMP vigilance qui doit recueillir les données cliniques **et** biologiques.

La question de la continuité des soins est essentiellement posée pour les après-midi, les week-ends, les absences inopinées ou programmées du biologiste compétent lorsqu'il exerce seul sans convention de remplacement. Ce sont alors les techniciens de laboratoires habilités qui effectuent les actes biologiques d'AMP sans validation par un biologiste compétent.

Les agréments ont été remplacés par la vérification des compétences par les ARS au moment de l'autorisation ou de son renouvellement ou lors de modifications dans la composition de l'équipe. On constate que des centres d'AMP n'informent pas ou trop tardivement les ARS des modifications de leur équipe et que des ARS se trouvent en difficulté pour ces contrôles de compétence.

**2) Organisation et fonctionnement**

L'inspection porte sur les locaux (superficie, fléchage, fonctionnalité, entretien etc..).

Près de 64% des centres inspectés ne respectent pas l'arrêté de bonnes pratiques d'AMP en ce qui concerne le stockage en azote liquide, l'étiquetage ou le transport des gamètes ou des embryons.

Près de 55% des centres inspectés sont classés moyens ou insuffisants pour les locaux, les équipements ou les procédures générale de fonctionnement.

Les principaux problèmes rencontrés concernent :

5) Pour les locaux : la sécurité des salles de cryoconservation (volume, extraction d'air, oxymètre..), la surface et l'encombrement des laboratoires, le peu d'attention portée aux salles de recueil du sperme (accès handicapés...) et des salles d'attente

6) Pour les équipements et le matériel : l'organisation et le suivi de la maintenance posent des problèmes dans près de la moitié des laboratoires inspectés. On remarque notamment l'absence ou la rareté des contrôles microbiologiques des hottes à flux laminaire (dont certaines sont encore à flux horizontal) et des étuves. Il persiste des problèmes de métrologie, notamment pour la traçabilité de la température des étuves pas toujours qualifiées à l'achat ou après intervention de maintenance. On peut penser que l'accréditation des laboratoires permettra d'améliorer l'organisation de la maintenance et la métrologie. Trop de Centres, malgré les prescriptions de bonnes pratiques utilisent encore des paillettes sans garantie

#### Mission d'inspection

d'étanchéité ; le développement de la vitrification imposera l'usage de dispositifs dont le fabricant peut garantir l'étanchéité.

- 7) Pour l'organisation et les procédures : sont le plus fréquemment relevés la mauvaise qualité des relations clinico-biologiques (staffs d'inclusion, réunions de monitoring...), des mesures d'identitovigilance, de l'information permettant d'obtenir des consentements éclairés. La tenue des registres et notamment des registres FIV et de conservation doit faire l'objet d'une attention particulière. Il en est de même de la relance annuelle pour la poursuite de la conservation des embryons qui du fait de son coût ou faute de secrétariat ou d'organisation n'est pas toujours faite.
- 8) S'agissant des activités cliniques, si les ponctions et les transferts sont réalisés dans l'établissement de santé, les cabinets de consultation des gynécologues peuvent être en ville ou dans l'établissement de santé privé; lorsqu'ils sont en ville la coordination clinico-biologique et l'informatisation ou la qualité du dossier commun sont souvent de moins bonne qualité.

### **3) Mise en œuvre des activités**

Sont également examinés le parcours du couple avant l'AMP, le dossier médical et les registres, la traçabilité des gamètes et embryons, l'AMP vigilance, les modalités de transport des gamètes et embryons.

Plus du quart des centres ont des difficultés avec la qualité du dossier commun clinico-biologique, les questions d'informatisation et d'archivage.

Medifirst®, le logiciel le plus utilisé, présente des problèmes de paramétrage des droits d'accès; la sécurité des données pose problème dans la mesure où elles peuvent être modifiées *a posteriori* sans validation ni traçabilité.

Lorsque le fichier AMP n'est pas relié à l'informatique de l'établissement il y a des risques au niveau du recopiage (nom de naissance de la femme, étiquettes des échantillons biologiques ...).

La mise à disposition des centres de l'évaluation annuelle de l'activité et des résultats par l'ABM devrait permettre aux centres un meilleur suivi à partir d'indicateurs biologiques et cliniques en vue d'améliorer leurs performances.

Pour les 7 centres concernés par l'activité en contexte viral, 3 sont satisfaisants, 1 moyen et 3 insuffisants. Il s'agit de centres ne disposant pas de laboratoire spécifique pour les AMP en contexte viral alors que la période transitoire prévue dans l'arrêté des bonnes pratiques est largement dépassée. Les AMP en contexte viral y sont réalisées en fin de période d'activité du centre pour permettre une désinfection avant la reprise des activités.

Les équipements devraient dans tous les cas être dédiés aux AMP en contexte viral notamment les nacelles de centrifugeuse, les soudeuses de paillettes, les postes de sécurité microbiologique, les containers de cryoconservation des gamètes ou embryons.

### **4) Dons de gamètes, accueil d'embryons, conservation en vue de la préservation de la fertilité**

Le nombre de rapports d'inspection sur ces activités reçus en 2013 ne permet pas de tirer des conclusions et c'est sur l'ensemble des inspections menées de 2009 à 2013 que les constats peuvent être significatifs.

### **5) AMP Vigilance**

Sur 21 rapports exploitables 20 faisaient état d'une bonne organisation de l'AMP vigilance et seulement 1 de qualité insuffisante. L'organisation de l'AMP Vigilance est l'activité qui s'est le plus améliorée ces dernières années avec des correspondants locaux dans la quasi-totalité des Centres et une augmentation régulière des signalements.

Les points les plus préoccupants restent les hyperstimulations sévères ayant nécessité une hospitalisation, les accidents liés aux ponctions, les accidents thromboemboliques et les questions liées à l'identitovigilance.

<http://www.agence-biomedecine.fr/AMP-Vigilance>

Synthèse des réponses des rapports d'inspections AMP 2013						
		S	A	M	I	M+I
<b>I. Personnel</b>						
1. Fonctions transversales		15	3	2	2	18,18%
2. Organigramme et gestion		10	6	3	3	27,27%
3. Plannings et continuité des soins		14	3	2	3	22,73%
<b>II. Organisation et fonctionnement</b>						
1. Locaux généraux du centre, équipements et procédures générales		6	4	5	7	54,55%
2. Locaux, équipements, consommables spécifiques aux activités cliniques		10	6	3	3	27,27%
3. Locaux, équipements, consommables spécifiques aux activités biologiques		5	7	4	6	45,45%
4. Salles de stockage en azote Transport, étiquetage des gamètes et embryons		5	3	5	9	63,64%
<b>III. Mise en œuvre des activités</b>						
1. Etapes préalables à l'AMP		17	2	3	0	13,64%
2. Dossier médical		12	5	5	0	22,73%
3. Etude du parcours de soins d'un couple : Traçabilité et registres		17	4	1	0	4,55%
4. Analyse des pratiques : <b>activités cliniques</b>		18	3	1		4,55%
5. Analyse des différentes phases : <b>activités biologiques</b>		18	2	1	1	9,09%
6. Prise en charge des couples en contexte viral		3		1	3	57,14%
<b>IV. Don de gamètes</b>						
		2	1	0	0	0,00%
<b>V. Accueil de l'embryon</b>						
1. Couple donneur		3	0	0	0	0,00%
2. Couple receveur		3	0	0	0	0,00%
3. Mise en œuvre des activités d'accueil de l'embryon		3	0	0	0	0,00%
<b>VI. Conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue</b>						
		3	1	0	0	0,00%
<b>VII. AMP Vigilance</b>						
		20	1	0	1	4,55%

### III- Remarques sur les méthodes et modalités d'inspection

L'inspection des activités d'AMP (R.2141-33 & R.2141-34 CSP) est règlementée par le décret n°2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'AMP la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

Un guide d'inspection des activités d'AMP a été mis à disposition par l'ABM en 2009 pour permettre aux inspecteurs des ARS de disposer d'un outil adapté et de faire des rapports homogènes pouvant être synthétisés par l'ABM.

Les autorisations sont données pour cinq ans et les contrôles devraient être biennaux; dans ces conditions, il est proposé :

- d'inspecter sur place les structures dans l'année précédent l'échéance d'autorisation ou dans le trimestre suivant l'autorisation d'une nouvelle structure
- de faire un contrôle sur pièces à l'issue de la 2<sup>e</sup> année d'autorisation nouvelle ou renouvelée
- d'inspecter sur place à tout moment en cas de dysfonctionnement notable (plaintes, signalements etc.)

Les activités d'AMP (Article R.2142-1 du code de la santé publique ) comprennent les activités cliniques et biologiques suivantes :

#### 5 activités **cliniques** :

- Prélèvement d'ovocytes en vue d'une assistance médicale à la procréation
- Prélèvement de spermatozoïdes
- Transfert des embryons en vue de leur implantation
- Prélèvement d'ovocytes en vue d'un don
- Mise en œuvre de l'accueil des embryons

#### 7 activités **biologiques** :

- Préparation et conservation du sperme en vue d'insémination artificielle
- Activités relatives à la FIV sans ou avec micromanipulation, comprenant notamment :
  - le recueil, la préparation et la conservation du sperme ;
  - la préparation des ovocytes et la FIV avec ou sans micromanipulation
  - Recueil, préparation, conservation et mise à disposition du sperme en vue d'un don
  - Préparation, conservation et mise à disposition d'ovocytes en vue d'un don



#### Mission d'inspection

Conservation à usage autologue de gamètes et tissus germinaux en application de l'article L.2141-11 du code de la santé publique (CSP)

Conservation des embryons en vue de projet parental

Conservation des embryons en vue de leur accueil et mise en œuvre de celui-ci

Les établissements ne déposent pas toujours au même moment l'ensemble des demandes d'autorisations cliniques et biologiques notamment lorsque les activités sont demandées par des entités juridiques différentes, un établissement public ou privé pour les activités cliniques et un laboratoire de biologie médicale pour les activités biologiques (R.2142-8 CSP).

Dans le secteur privé, lorsque les praticiens exercent en ville une activité libérale les activités cliniques n'impliquent les établissements que pour la salle de ponction et de transfert.

Pour une bonne instruction des dossiers de demande d'autorisation il est nécessaire que les deux structures composant le centre clinico-biologique d'AMP demandent en un même temps le renouvellement de leurs activités cliniques et biologiques même lorsque les statuts juridiques sont différents; cela éviterait des incompréhensions majeures (sites différents) et une non correspondance des autorisations cliniques et biologiques délivrées.

Certaines autorisations sont limitées aux structures de statut public ou privé à but non lucratif ; c'est le cas pour les activités de don de gamètes et d'embryons, les autorisations devant être cohérentes lorsque les deux structures sont impliquées. D'autres requièrent une prise en charge pluridisciplinaire des patients et donc une proximité avec des services spécialisés d'autres domaines, c'est le cas notamment de l'AMP en contexte viral et de la préservation de la fertilité.

Les structures sont liées entre elles par des conventions définissant les tâches et responsabilités de chacune d'entre elles dans la prise en charge des patients. Différents établissements peuvent être liés par convention; citons par exemple l'exemple du don d'embryons...

Ces conventions doivent être examinées attentivement par les ARS.

La dénomination de centre clinico-biologique d'AMP doit être réservée aux centres autorisés au minimum pour les fécondations in vitro et ayant donc des activités cliniques et biologiques.

La préparation du sperme en vue d'une insémination artificielle peut être réalisée dans un LBM autorisé pour la préparation et la conservation du sperme en vue d'une insémination artificielle qui ne nécessite pas d'autorisation pour l'activité clinique d'insémination.

A ce jour, il est encore difficile d'avoir un point exact des autorisations délivrées pour chaque activité et surtout de la mise en œuvre de ces activités. Les ARS doivent transmettre à l'ABM les autorisations délivrées pour mise à disposition sur son site; de plus les renouvellements tacites d'autorisation mais également, bien que plus rares, les arrêts ou suspensions d'activité sont rarement notifiés à l'ABM. Un travail est en cours avec les gestionnaires du fichier ARGHOS qui pourrait améliorer la situation. En outre, disposer d'une autorisation n'implique pas toujours la mise en œuvre des activités autorisées.

Dans ces conditions, on constate un certain nombre d'incohérences apparentes dans la base de données dont dispose l'Agence: des activités exercées après la fin de validité de leur autorisation et des activités non exercées alors qu'elles sont autorisées, des activités cliniques autorisées alors qu'elles n'ont pas leur équivalent biologique et vice versa, Par exemple une activité de ponction d'ovocytes en vue d'une AMP alors qu'il n'y a pas de laboratoire dans l'établissement ou une activité de FIV alors qu'il n'y a pas d'activité de ponction d'ovocytes.

Pourtant les activités cliniques et biologiques des centres d'AMP sont liées (Art L.2142-1 : « la mise en œuvre de la FIV est subordonnée à la réunion des autorisations clinique et biologique ») et doivent être réalisées sur le même site (Art R.2142-8 CSP).

Cette unité de lieu maintenant presque partout respectée permet de limiter les transports d'ovocytes du site de prélèvement au laboratoire et les embryons du laboratoire au site de transfert. Elle facilite la concertation clinico-biologique notamment quotidienne, pour le choix et le nombre des embryons à transférer.

L'autorisation d'activités cliniques dans un centre d'AMP ne devrait être délivrée que si l'autorisation de l'activité biologique correspondante (et vice versa) l'est également.

Lorsque ce n'est pas le cas il est nécessaire de réviser la situation après, si besoin est, la diligence d'une inspection pour repérer les difficultés.

Il est proposé que les inspections soient effectuées conjointement par un médecin et un pharmacien (L.1421-1 & L.1435-7 CSP) accompagnés éventuellement d'un inspecteur de l'ABM (L.1418-2 CSP) sur la base d'une grille d'inspection proposée par l'ABM, notamment sur la bases des règles de bonne pratique cliniques et biologiques (arrêté du 3 août 2010).

Les centres d'AMP représentent moins de 0.4% des établissements de santé et n'étaient, jusqu'en 2009, inspectés qu'à la suite de signalements ou visités lors de la « conformité »; l'inspection sur signalement est grandement facilitée lorsque les inspecteurs disposent du rapport d'une inspection « préventive » précédemment réalisée dans un climat différent et ayant porté sur l'organisation générale et l'ensemble des activités du centre; l'intérêt des visites de conformité par rapport à leur « coût » en temps d'inspection est remis en cause et elles pourraient avantageusement être intégrées aux inspections systématiques périodiques dites « préventives ».

Les inspections « préventives » présentent bien d'autres intérêts notamment

- S'assurer de l'application des règles de sécurité sanitaire et de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (R.2142-24/26 ; Arrêté du 11/4/8)

Documenter l'instruction des dossiers de nouvelles autorisations, de renouvellement d'autorisations d'activités biologiques ou/et cliniques d'AMP et de conformité déposés par les établissements de santé, organismes et laboratoires de biologie médicale (Art R.2142-1 & R.6122-37)

- Motiver les mesures d'injonction, de suspension ou de retrait d'autorisation qui s'avèreraient nécessaires (Art R.2142-2)
- Participer à l'évaluation de l'offre de soins dans le cadre de l'élaboration des schémas régionaux d'organisation sanitaire (Art R.2142-3)
- Appliquer les dispositions de la directive européenne prescrivant une inspection au moins biennale des activités d'AMP (Art R. 2141-33)
- Transmettre copie des rapports de contrôle et d'inspection à l'Agence de la biomédecine pour lui permettre d'en effectuer chaque année une synthèse (Art R. 2141-34)

La grande majorité des inspections, notamment celles des centres clinico-biologiques d'AMP (moins souvent celles des laboratoires de préparation de sperme en vue d'insémination artificielle) ont été conjointes (médecin et pharmacien de l'ARS souvent accompagnés de l'inspection de l'ABM) ce qui a demandé davantage de ressources mais a donné une efficacité accrue par l'examen simultané activités cliniques et biologiques.

Chaque ARS a organisé ses services d'inspection avec des capacités, des compétences et des programmes différents.

Parallèlement l'organisation de la biologie médicale a été profondément transformée par l'ordonnance du 13 janvier 2010, elle-même modifiée par la loi du 30 mai 2013 qui prévoit notamment l'accréditation des laboratoires de biologie médicale par le COFRAC.

L'arrêté du 3 août 2010 a modifié l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques rendant opposable la plupart des préconisations AFSSET en matière de cryoconservation.

Enfin en 2011 a été publié le SROS de périnatalité comprenant un paragraphe sur l'AMP.

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 2 inspections effectuées par les ARS en 2009, 10 en 2010, 9 en 2011, 21 en 2012 et 13 en 2013.
- 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 et des visites de conformité.

### Mission d'inspection

Le temps nécessaire pour la première inspection préventive est fonction du nombre d'activités autorisées ; pour les LBM autorisés uniquement pour la préparation du sperme en vue d'insémination, une demi-journée sur place est suffisante, par contre une journée sur place est nécessaire pour les centres clinico-biologiques d'AMP.

L'ABM a eu connaissance de 149 inspections réalisées dans 93 centres clinico-biologiques et laboratoires d'AMP répartis comme suit :

- 28 inspections en 2009 (11 de LBM de préparation de sperme et 17 de centres d'AMP)
- 25 inspections en 2010 (8 de LBM de préparation de sperme et 17 de centres d'AMP)
- 37 inspections en 2011 (17 de LBM de préparation de sperme et 20 de centres d'AMP)
- 49 inspections en 2012 (20 de LBM de préparation de sperme et 29 de centres d'AMP)
- 16 inspections en 2013 (6 de LBM de préparation de sperme et 10 de centres d'AMP)

Les rapports de synthèse de l'ABM ne portent que sur les rapports exploitables reçus durant l'année concernée or le délai entre la visite d'inspection et le rapport définitif est souvent important.

Sur 21 rapports dont cet item était exploitables reçus en 2013, le délai moyen entre la visite et l'envoi du rapport définitif (après procédure contradictoire) était de 8.6 mois (médiane 7 mois) allant de 3 à 26 mois...

Ce délai peut être lié :

- à la rédaction et à l'envoi en procédure contradictoire du rapport d'inspection par l'ARS (allant d'une semaine à plusieurs mois...)
- à la réponse du laboratoire ou du Centre d'AMP qui souvent ne répond que lorsqu'il a pu corriger les anomalies les plus graves
- à la rédaction et à l'envoi du rapport définitif.

L'envoi du rapport définitif d'inspection à l'ABM est rarement fait au fil de l'eau mais plus souvent regroupé en fin d'année.

Ces délais font que bien souvent les rapports d'inspection d'une année ne sont pris en compte que dans la synthèse de l'année suivante.

Une seule suspension immédiate d'activité avant le rapport définitif a été prise par une ARS à la suite d'une visite sur place; il s'agit d'un centre d'AMP dont le renouvellement de la certification ISO 9001 a été accordé 4 jours plus tard, ce qui montre bien la non superposition des accréditations et des inspections (cela est valable pour l'accréditation COFRAC en EN 15 189 qui est une certification ISO qui ne peut remplacer l'inspection des laboratoires).

Deux mises en demeure ont également été prononcées.

En moyenne une vingtaine de remarques sont notées dans le rapport provisoire envoyé aux établissements dans le cadre de la procédure contradictoire.

A la lecture des grilles d'inspection on constate que des écarts ont été notés en « remarques » même si des explications sont bien demandées au niveau de la procédure contradictoire à l'établissement.

Il existe une grande différence de « notation » d'une ARS à l'autre mais également d'un inspecteur à l'autre du fait de formation et d'expérience différentes.

Dans leurs réponses dans le cadre du processus contradictoire les établissements s'efforcent de résoudre les problèmes relevés afin de faire de lever la plupart des « remarques » du rapport définitif.

La suite donnée aux inspections n'est pas transmise à l'ABM mais il semble qu'elle soit diverse selon les ARS ; d'une façon générale il y a peu de suivi des inspections et les mêmes problèmes sont retrouvés à l'occasion des demandes de renouvellement d'autorisation.

Les inspecteurs des ARS, médecins et/ou pharmaciens, n'ont souvent pas une formation de base suffisante sur l'inspection et le guide proposé par l'IGAS est insuffisamment connu; bien que l'ABM ait proposé chaque année une formation spécifique à l'inspection des activités d'AMP, le turn-over important des inspecteurs, des organisations de l'inspection très différentes d'une ARS à l'autre, une non-participation systématique de certaines ARS aux formations ne permettent pas des inspections homogènes sur le territoire.

L'inspection des laboratoires de préparation du sperme en vue d'insémination est beaucoup plus rapide que celle des centres clinico-biologiques d'AMP qui porte non seulement sur l'insémination mais surtout sur les FIV/ICSI et, le cas échéant sur d'autres activités comme les dons de gamètes,

#### Mission d'inspection

l'accueil d'embryons, l'AMP en contexte viral ou la conservation à usage autologue en vue de la préservation de la fertilité.

Les activités spécifiques comme les dons de gamètes, l'accueil d'embryon, l'AMP en contexte viral, la conservation autologue nécessiteraient des inspections spécifiques.

### IV- Principaux constats des rapports d'inspections reçus à l'ABM de 2009 à 2013

#### 1) La coordination clinico-biologique

Une des plus-values de l'inspection des laboratoires par rapport à l'accréditation est, pour les activités comme l'AMP, la génétique ou le diagnostic prénatal, la possibilité d'évaluer la coordination clinico-biologique indispensable pour fiabiliser la pertinence de l'indication, informer le patient en vue d'un consentement éclairé, interpréter correctement les résultats et les rendre au patient.

Cette coordination est trop souvent insuffisante pour les inséminations artificielles en AMP, lorsqu'elles sont faites hors d'un centre clinico-biologique d'AMP.

La mission du « coordinateur » (R. 2142-19) dépend de la qualité des relations entre biologistes et cliniciens pour une concertation dès le diagnostic et la validation de l'inclusion des patients dans le protocole, la stimulation ovarienne, le monitoring et le suivi qui doivent permettre de constituer un dossier médical commun (R.2142-9) encore trop souvent incomplet ou inexistant.

L'informatisation et l'utilisation de logiciels spécialisés sont un facteur d'amélioration de la traçabilité et du dossier commun clinico-biologique qui évite erreurs et pertes de temps tant en IA qu'en FIV. Elle améliore également la qualité des données des rapports annuels d'activité et du registre FIV.

L'informatisation est un plus mais nécessite une plus grande attention aux modalités de validation et de sécurisation des données.

La « personne responsable » (R. 2142-37) est chargée de mettre en place ou améliorer le management de la qualité et de la vigilance avec le correspondant local d'AMP vigilance et le référent qualité du centre ou de l'établissement. La démarche qualité devrait prévoir notamment les procédures de passage en réunion clinico-biologique des indications standards (référentiel de prise en charge commun clinique et biologique, fiches d'instruction) ainsi que les modes opératoires des laboratoires, par exemple pour la détermination de la qualité des ovocytes à féconder et des embryons à transférer ou à congeler.

Trois mesures sont à proposer pour améliorer les bonnes pratiques :

- La réunion systématique de staffs d'inclusion des couples entre les biologistes et les cliniciens
- La relation privilégiée de ces laboratoires et des prescripteurs avec un centre d'AMP pour peser les indications et orienter les couples dans le cadre d'un réseau
- Porter une plus grande attention à l'information des couples sur les filières de soins et obtenir des consentements éclairés.

La coordination clinico-biologique est également à renforcer dans certains centres d'AMP, notamment lorsque les cabinets de consultations des gynécologues ne sont pas sur le site de la clinique et du laboratoire (informatisation et utilisation de l'outil plus difficile, organisation des staff clinico-biologique moins simples) ou lorsque l'activité d'AMP n'est qu'une activité secondaire ou occasionnelle du gynécologue ou du laboratoire. L'évaluation du dossier commun clinico-biologique est un bon reflet de la qualité de ces relations. Les modalités de cette concertation et de la filière de soins devraient être fixées par le règlement intérieur du centre.

En secteur public l'importance croissante du rôle des sages-femmes dans la coordination, l'information et l'accompagnement des couples et le monitoring est à souligner.

#### 2) L'activité

Au 31 décembre 2012, 113 centres d'AMP (FIV et IAC) étaient autorisés (à part sensiblement égale entre les secteurs publics et privés) ainsi que 92 LBM (privés à 73%) uniquement pour la préparation et la conservation du sperme en vue d'IAC.

<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/accueil.htm>

23.127 enfants sont nés après une AMP soit environ 2.8% des enfants nés en 2011.

#### Mission d'inspection

Les sites autorisés ont réalisé en intraconjugal 54 789 inséminations artificielles, 59 697 FIV et 19 832 transferts d'embryons congelés donnant naissance vivante à 21 797 enfants (94% des enfants nés après une AMP).

L'AMP avec dons de spermatozoïdes représentait 4.8% des enfants nés par AMP, avec dons d'ovocytes, 0.9% et avec accueil d'embryons, 0.1%.

Les données d'activité sont fournies à l'ABM par les rapports annuels d'activité des Centres et laboratoires et sont exploités dans le cadre du rapport annuel médico-scientifique de l'ABM; l'enregistrement des données ponction par ponction permettra une exploitation à partir des données de 2013.

<http://www.agence-biomedecine.fr/Registre-national-des-tentatives>

L'évaluation des centres doit permettre de fournir aux centres des outils pouvant être utilisés dans le suivi des démarches d'amélioration de la qualité des soins.

La première évaluation des activités FIV s'appuyant sur des données standardisées ajustées en fonction de certaines caractéristiques de la patientèle, a été publiée en juillet 2013 par l'ABM sur les chiffres 2010; l'évaluation sur les chiffres 2011 est publiée en mars 2014.

<http://www.agence-biomedecine.fr/Evaluation-des-resultats-des>

En 2011, 10 centres avaient des résultats inférieurs à la moyenne nationale dont 4 étaient déjà dans cette situation en 2010 et 13 centres avaient des résultats supérieurs à la moyenne nationale dont 4 l'étaient déjà en 2010.

Ces évaluations vont permettre de proposer aux Centres de se comparer à la moyenne nationale par un suivi d'indicateurs chiffrés prédictifs pertinents pour le clinico-biologique. Ils doivent refléter chaque étape depuis la stimulation jusqu'au transfert notamment pour les étapes intermédiaires des données utilisées pour le « funnel plot »; l'analyse des indicateurs devra être globale et non indicateur par indicateur.

L'évaluation des activités d'insémination artificielle reste plus grossière dans la mesure où elle ne repose que sur un nombre limité d'indicateurs contrairement à la FIV/ICSI.

### 3) L'accessibilité financière

Les activités cliniques d'AMP (ponction avec ou sans anesthésie générale, transferts) font l'objet d'une facturation de l'établissement de santé pour un montant fixé mais plusieurs cas de facturations indues pour « frais de dossier » ou « information » ont été relevés dans des établissements publics comme privés.

Les consultations et actes des spécialistes en pratique libérale en ville ou à l'hôpital (échographistes, gynécologues, anesthésistes, urologues...) font souvent l'objet de dépassements d'honoraires plus ou moins importants.

Les tarifs des activités biologiques sont également fixés et ne peuvent être dépassés.

La liste des procédés biologiques est fixée par arrêté alors que la liste des techniques autorisées est déterminée par l'ABM qui en effectue le suivi annuel dans les rapports annuels d'activité.

[http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20131031\\_liste\\_procedes\\_amp\\_autorises.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20131031_liste_procedes_amp_autorises.pdf)

Les inspections ont pu constater des « surfacturations » liées à l'utilisation de certaines techniques comme l'IMSI (technique d'amélioration du procédé de fécondation *in vitro* avec micromanipulation), l'éclosion assistée dans le cadre de la fécondation *in vitro* avec micromanipulation, la culture embryonnaire prolongée en milieu défini dans le cadre de la fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation, la vitrification des gamètes, des embryons et zygotes.

On constate également des dépassements ou des surfacturations imposées à des bénéficiaires de la CMU-C.

S'agissant de l'accompagnement psychologique dont moins de 20% des couples bénéficient, le coût peut-être dissuasif puisque les consultations ne sont pas remboursées dans le secteur privé et que les centres publics ne disposent pas tous d'un temps de psychologues.

Par ailleurs, depuis 2011 (Décret no 2011-1314 du 17 octobre 2011), l'AMP (comme les cures thermales) n'est plus comprise dans le panier de soins des couples bénéficiaires de l'aide médicale de l'Etat (AME).

### 4) La conservation des gamètes et des embryons

Le contrôle porte notamment, selon qu'il s'agisse de gamètes ou de tissus, sur :

#### Mission d'inspection

- la qualification des prélèvements (sérologies, préparation du prélèvement, modalités et méthodes de congélation...);
- la validité, la sécurité et la pérennité des procédures de traçabilité mises en place (y compris celles concernant l'identitovigilance);
- la formation des personnels chargés de la préparation, de la conservation, de l'étiquetage, de la traçabilité papier et/ou informatique;
- les paragraphes I-3.2 (salles de stockage en azote), I-4.2 (liste du matériel), I-6 (transport et étiquetage) de l'arrêté du 3 août 2010 qui a modifié l'annexe de l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques et rendent opposables les recommandations de l'AFSSSET de 2008;
- la qualité des équipements et notamment des cuves à azote liquide ou gazeux, les systèmes d'alarme et de contrôle de la température, la maintenance et les modalités de remplissage;
- d'une façon plus générale à l'existence d'un système de gestion de la qualité des activités validé, le cas échéant, par des certifications ou des accréditations.

Les conditions de conservation des gamètes et des embryons ne sont pas satisfaisantes sur plusieurs items:

- L'information rattachée à chaque échantillon biologique est souvent difficile à tracer faute d'informatisation des dossiers, de bonne tenue des registres, de cartographie des cuves, d'informations administratives, médicales ou techniques dans les dossiers. La traçabilité ne peut être assurée que par une bonne concordance des dossiers médicaux, des registres (R.2142-33 et R.2142-34) et des documents de paillasse et de conservation.
- Certains centres d'AMP n'effectuent pas ou mal les relances annuelles nécessaires auprès des couples pour recueillir le renouvellement de leur consentement à la conservation de leurs embryons; cette activité nécessite un temps important de secrétariat et il paraît souvent moins coûteux de poursuivre la conservation que de procéder à ces relances.
- La vitrification des embryons et plus progressivement des gamètes est un progrès technique mais nécessite une période de formation et d'apprentissage; ce progrès a un coût en azote stérile et en paillettes à l'étanchéité garantie par le fabricant.
- Les locaux nécessaires à la cryoconservation ne sont conformes que dans moins de la moitié des Centres pour des questions de volume, d'alarmes (oxymètre, niveau d'azote dans les cuves, de sécurité (extraction forcée, barre anti panique, oculus, matériel de secours et de manipulation ...). Cette non-conformité est préoccupante pour la sécurité des personnes et des échantillons biologiques et devrait contre-indiquer la délivrance d'une autorisation de conservation à long terme.
- Le nombre de cuves nécessaires se multiplie en fonction de l'activité: embryons en cours d'AMP, contexte viral qui nécessite des cuves spécifiques selon le virus, embryons donnés à la recherche ou à l'accueil d'embryons. Le développement nécessaire de la conservation autologue en vue de la préservation de la fertilité nécessite des conditions spécifiques compte tenu de la durée prévisionnelle de la conservation alors qu'il existe déjà un fort encombrement des espaces.

#### 5) L'insémination artificielle

Les données 2011 des 92 LBM autorisés pour des préparations de sperme en vue d'IAC en dehors de centres d'AMP montre une très faible activité qui se situe en moyenne à 150 cycles (médiane 101) par an et 24 laboratoires font moins de 50 préparations par an; c'est à peine suffisant pour le maintien de l'expertise et insuffisant pour justifier une organisation propre à l'AMP des relations clinico-biologiques, de l'information des couples, de la gestion spécifique de la qualité.

On sait par les rapports annuels d'activité que 5.709 enfants sont nés de 54.789 inséminations mais, en l'absence d'évaluation il n'est pas possible de mieux préciser les indications et de comparer les résultats des laboratoires situés dans un centre d'AMP par rapport aux autres ou en fonction de leur volume d'activité.

Les grossesses gémellaires sont autant liées aux stimulations ovariennes «hors AMP» dont la prescription ne nécessite pas juridiquement de compétences particulières qu'aux pratiques d'AMP (environ 16% de l'ensemble dans chaque cas).

### Mission d'inspection

En inspection le constat le plus fréquent est celui d'une insuffisance des relations clinico-biologiques lorsque le laboratoire n'est pas situé au sein d'un centre d'AMP; cela a des conséquences sur le parcours de soin (pertinence de l'indication, résultats, orientation des couples vers les autres techniques d'AMP).

On peut encore constater des locaux communs pour la spermologie et la préparation de sperme qui constituent un écart par rapport à la réglementation et un risque pour le personnel de laboratoire et les patients.

#### 6) La FIV/ICSI

La suppression des agréments doit s'accompagner d'un contrôle des compétences des praticiens à l'occasion des autorisations et des modifications dans la composition des équipes cliniques et biologiques qui doivent être signalées aux ARS ce qui ne semble pas systématique.

Des questions fréquentes se posent aux ARS pour la reconnaissance de la compétence :

- de scientifiques non biologistes (ni médecins ou ni pharmaciens) qui doivent avoir exercé la biologie au moins deux ans avant la date de la publication de la loi portant réforme de la biologie médicale du 30 mai 2013.

[http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do;jsessionid=FE21C22E5F6BB887406FA00EFF73356E.tpdjo06v\\_2?idDocument=JORFDOLE000027037645&type=general](http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do;jsessionid=FE21C22E5F6BB887406FA00EFF73356E.tpdjo06v_2?idDocument=JORFDOLE000027037645&type=general)

- de cliniciens dont le diplôme pourrait être assimilé mais qui n'ont pas l'expérience suffisante.

La permanence des soins avec présence d'un biologiste compétent sur place est posée en fonction du volume et du type d'AMP, notamment lorsqu'il n'existe qu'un seul praticien.

La présence effective du biologiste au laboratoire et sa signature personnelle sont requises; les actes qu'il réalise personnellement et ceux faits par un technicien habilité sous sa responsabilité doivent être précisés.

Lorsqu'un praticien est seul compétent une procédure écrite et, le cas échéant, une convention avec un autre laboratoire autorisé et/ou un biologiste compétent doivent prévoir les modalités de son remplacement en urgence, en cas d'absence inopinée ou programmée (congé notamment).

Les plannings des cliniciens et des biologistes doivent être à disposition de l'ensemble du personnel du Centre.

Les missions confiées aux sages-femmes et aux internes en gynécologie ou en biologie dans le public, aux secrétaires dans le privé doivent être codifiées.

L'accréditation impose la procédure d'habilitation des techniciens pour les différents actes et examens; celle-ci fait encore défaut, notamment pour les techniciens les plus anciens et pour ceux qui doivent effectuer des remplacements dans les centres qui ne sont pas accrédités en ISO9001/2008.

La perspective de l'accréditation a contribué à la prise de conscience par les centres de l'importance de l'assurance qualité et de la traçabilité (registres, codages et identification des paillettes, produits thérapeutiques annexes, vérifications et contrôles...)(R.2142-21) ; cela doit également s'appliquer aux dossiers médicaux communs.

L'évolution technique des procédés biologiques FIV/ICSI est relativement rapide avec l'utilisation croissante de la vitrification et l'émergence de nouvelles techniques visant à améliorer les procédés biologiques utilisés en FIV/ICSI

<http://www.agence-biomedecine.fr/Procedes-et-techniques-d-AMP>

Cette évolution accroît la nécessité d'une évaluation continue par la mise en place et le suivi d'indicateurs; les évaluations annuelles de l'ABM et l'opérationnalité du registre des FIV vont dans cette direction.

Le volume et la répartition des activités d'AMP évoluent avec:

- un accent sur le développement des dons d'ovocytes à la suite du rapport de l'IGAS (<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000113/index.shtml>),
- une réflexion sur les bonnes pratiques des conservations autologues en vue de la préservation de la fertilité après le rapport ABM/INCA ([http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_fertilite\\_et\\_cancer\\_2012.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_fertilite_et_cancer_2012.pdf))
- la modification de la répartition et des besoins des AMP en contexte viral du fait des progrès thérapeutiques.

#### Mission d'inspection

Sur le plan des locaux deux points sont à souligner:

- l'obligation d'un même site pour la réalisation des activités cliniques et biologiques (art R.2142-8 CSP) tant pour des raisons techniques (proximité du laboratoire avec les salles de ponction et de transfert) que d'organisation (staffs, monitoring, suivi des indicateurs...). Il reste cependant des exceptions notables dont une renouvelée par l'ARS en 2013 malgré un avis formellement défavorable de l'ABM. Quelle que soit la distance, la traçabilité de la température lors des transports de gamètes (notamment des ovocytes) et plus encore des embryons est requise.
- la qualité de l'air selon le système retenu (filtrage, sas, pression positive etc)...Les problèmes de fécondation ou de cultures cellulaires faisant l'objet de signalements en AMP vigilance sont souvent liés à des émanations toxiques infiltrées au laboratoire par le système d'aération ou de proximité. La localisation de la prise d'air à proximité d'émissions nocives (cuisines, buanderie, laboratoires...) et l'utilisation de (nouveaux) détergents toxiques à proximité du laboratoire peuvent être en cause.

Le recueil du sperme se fait le plus souvent le jour de la ponction dans des salles qui peuvent poser problème aux handicapés moteurs avec une identitovigilance parfois prise en défaut. Lorsque le conjoint ne peut être présent le jour de la ponction ou du fait des qualités du sperme, le recueil peut avoir lieu avant la ponction et la FIV utilisera du sperme décongelé.

Des procédures doivent être prévues lorsque le conjoint ne peut être présent le jour de la ponction ou du transfert (marins en mer, détenus, missions extérieures...) pour vérifier la réalité du consentement avec un moyen prouvant l'authenticité du consentement et l'identité (fax sécurisé, accord notarié, consentement avec signature légalisée...).

Pour la ponction d'ovocyte comme pour le prélèvement de sperme l'identitovigilance doit porter sur les personnes ainsi que sur la traçabilité des prélèvements jusqu'au laboratoire.

S'agissant des équipements, en dehors de questions de sécurité comme l'utilisation de centrifugeuses à nacelles, de soudeuses désinfectées, de paillettes dont l'étanchéité est garantie, les difficultés signalées sont relatives :

- à la maintenance dont le biologiste n'est souvent pas directement responsable ni même informé
- au nettoyage et à l'hygiène compte tenu de la gaméto ou de l'embryotoxicité de la plupart des produits disponibles
- à l'insuffisance des contrôles microbiologiques des hottes à flux laminaire et des étuves
- aux défauts de métrologie de la chaîne du chaud

A l'évidence l'accréditation qui engage les laboratoires dans la démarche qualité est importante dans ces domaines.

#### 7) Les dons de gamètes et l'accueil d'embryons

23 centres d'AMP déclarent une activité de dons, conservation et de distribution de gamètes (spermatozoïdes et ovocytes) et 28 une activité de dons d'ovocytes.

En 2011, 233 donneurs de spermatozoïdes et 2 886 demandes d'AMP avec spermatozoïdes de donneur ont été pris en charge, ainsi que 402 donneuses d'ovocytes et 848 receveuses; 1 806 couples étaient en attente d'un don d'ovocytes.

L'organisation des activités de dons, conservation et distribution de gamètes est bien rodée même si une récente enquête de la CNIL a souligné la nécessité d'une attention renouvelée sur les questions d'anonymat.

Un arrêté de bonnes pratiques concernant l'AMP avec tiers donneur doit suivre la parution du décret prévu par la loi de bioéthique de 2011.

Les inspections ont montré des difficultés liées au transport des gamètes du CECOS au laboratoire de préparation du sperme (il existe encore des transports par le couple dans des bouteilles thermos et une traçabilité insuffisante). Il convient donc de rappeler la responsabilité du laboratoire du recueil à l'utilisation.



#### Mission d'inspection

Le développement des dons d'ovocytes implique de nouveaux établissements de santé nouvellement autorisés pour les activités de dons et sans expérience des questions d'anonymat; les autorisations devraient prendre en compte la nécessité d'une formation préalable et de la participation à un réseau. Plusieurs établissements publics ou ESPIC dont le laboratoire de biologie de la reproduction est privé à but lucratif ne peuvent être autorisés à l'activité de dons d'ovocytes (L.2142-1 CSP).

En 2011, 16 centres d'AMP déclarent une activité d'accueil d'embryons, 70 couples ont fait don de leurs embryons pour un accueil, 74 couples ont bénéficié d'un accueil (23 enfants nés vivants) et 118 couples étaient en attente.

Des recommandations de bonnes pratiques ont été élaborées et diffusées en 2012 par l'ABM. Cette activité ne se développe que très lentement pour des raisons psychologiques, juridiques et techniques et nécessite un engagement fort des équipes et un réseau s'agissant des embryons donnés en vue de leur accueil.

Dans tous les cas, toutes les activités liées au don sont chronophages, nécessitent un accompagnement particulier des couples et un strict respect des procédures juridiques.

#### 8) La préservation de la fertilité

L'activité de conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux en application de l'art L.2141-11 est soumise à autorisation de l'ARS après avis de l'ABM.

34 Centres d'AMP déclarent une activité de préservation de la fertilité (31 établissements publics et 3 établissements privés dont 2 à but lucratif) mais cela ne correspond pas à la situation sur le terrain de cette activité qui a pu être confondue avec la conservation des gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) dans le cadre d'une AMP.

Elle permet de conserver les gamètes ou les tissus germinaux d'une personne « en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une AMP, ou en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ». Il s'agit essentiellement de préserver la fertilité par une conservation au long cours, avant un traitement anti cancéreux ou cyto-toxique (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) susceptible d'altérer la fonction de reproduction.

L'arrêté du 11 septembre 2010 définit les règles de bonnes pratiques maintenant opposables ; au paragraphe II-4.1 les tests de sécurité sanitaire et au chapitre III-4 les principales règles à respecter. Ces règles devraient évoluer compte tenu du développement de cette activité, de sa diversification et de sa technicité.

La procédure de rappel des confirmations annuelles de consentement à la conservation devrait être scrupuleusement respectée pour ne conserver sur le long terme que les gamètes et tissus germinaux qui pourront être utilisés en AMP (en fonction de l'âge ou des autres problèmes de santé...).

La congélation des spermatozoïdes dans ce but existe depuis plus de 30 ans dans les CECOS et les premières conservations de cortex ovarien datent de 1995 en France (à noter que quatre enfants sont nés en France à ce jour après une autogreffe de tissus ovariens).

Si le risque d'altération de la fertilité est assez bien pris en compte chez les hommes atteints d'un cancer, il n'en est pas de même pour la femme, l'enfant et l'adolescent, fille ou garçon, et des disparités importantes existent en France dans la prise en charge, selon les équipes médicales, leur coordination, leur niveau d'information et de formation.

Les oncologues doivent être sensibilisés à l'intérêt de préserver la fertilité de leurs patients, ce qui nécessite une meilleure répartition et accessibilité des centres de conservation publics ou privés.

Un rapport conjoint ABM/INCA apporte les arguments scientifiques nécessaires et cette activité a été inscrite (en 8.1) dans le 3<sup>e</sup> plan cancer.

[http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_fertilite\\_et\\_cancer\\_2012.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_fertilite_et_cancer_2012.pdf)

Le développement de la conservation autologue en vue de la préservation de la fertilité devrait essentiellement reposer sur les CECOS qui ont la compétence technique pour les conservations à long terme mais cela nécessite une véritable « révolution » dans les habitudes des biologistes pour développer des relations pluridisciplinaires avec les spécialistes et notamment les oncologues et une réorganisation pour assurer une continuité de l'activité et la réponse aux urgences.

#### Mission d'inspection

On constate une hétérogénéité de l'organisation de cette activité avec des conséquences sur les prélèvements ou même les modalités de conservation.

La conservation à long terme (souvent pendant plus de 15 ou 20 ans) nécessite des procédures de recueil d'informations médicales et techniques, de qualification des échantillons biologiques, de traçabilité (y compris des contrôles sérologiques effectués au moment de la conservation et après) et de suivi des conditions de conservation rigoureuses et équivalentes pour les gamètes à celles mises en œuvre par la conservation pour dons et pour les tissus germinaux (banques de tissus).

#### 9) L'AMP en contexte viral

22 Centres d'AMP déclarent (une autorisation n'est pas nécessaire) une activité d'AMP en contexte viral (18 établissements publics et 4 établissements privés à but lucratif).

L'activité est stable depuis 2004 avec en 2011, 983 tentatives d'AMP en contexte VIH et 115 enfants nés ; 1 215 tentatives en contexte d'hépatite B ou C et 161 enfants nés.

L'évolution des traitements permet plus souvent d'obtenir une absence de charge virale (VIH) ou même des guérisons des infections VHB et maintenant VHC ce qui diminue considérablement les risques et les besoins (qui sont encore mal connus).

Cette activité très chronophage demande une organisation spécifique et une prise en charge psychologique des couples.

La faible activité justifie parfois difficilement l'application parfaite des règles de bonnes pratiques en matière de locaux (dédiés ou utilisés sur des périodes dédiées) mais celles-ci doivent être respectées s'agissant des équipements dédiés et des conditions de conservation (cuves dédiées)

### CONCLUSION

L'inspection des activités d'AMP n'est plus inscrite dans les directives nationales d'orientation des inspections contrôle à partir de 2014 et doit donc passer en routine dans les programmes régionaux d'inspection-contrôle.

Compte tenu du nombre de structures à inspecter et du temps nécessaire les inspections préventives sont peu nombreuses et doivent être ciblées en se fondant sur une analyse de risque à partir d'indicateurs définis par chaque ARS : volume d'activité, notifications en AMP vigilance, défauts d'organisation, modification et turn-over des équipes, plaintes et signalements, absence d'engagement dans la procédure d'accréditation ou signalement du COFRAC ou de la HAS, nouvelle autorisation ou renouvellement d'activité...

Il n'est plus acceptable qu'un centre d'AMP soit constitué de deux sites, l'un pour la clinique et l'autre pour la biologie; tout doit être fait pour favoriser les relations clinico-biologiques et limiter les transports des gamètes et des embryons non cryoconservés.

Le régime des autorisations pourrait être simplifié en regroupant les autorisations cliniques et biologiques qui correspondent à une même activité (insémination artificielle, FIV/ICSI, dons de gamètes, accueil d'embryons, conservation).

Il subsiste un problème de planification, notamment en ce qui concerne le nombre et la répartition des laboratoires hors centres d'AMP qui devra être pris en compte lors du prochain SROS.

Les principales difficultés sont liées à la coordination clinico-biologique et au dossier médical commun qui doivent être améliorés.

Au niveau des laboratoires, la maintenance et la métrologie devront se mettre aux normes de l'accréditation.

La cryoconservation est l'activité qui fait le plus souvent l'objet de non conformités ou de remarques concernant les locaux, l'information des échantillons (registres, étiquetage, consentements, cartographie des cuves...), et surtout la sécurité des échantillons biologiques et du personnel. La

#### Mission d'inspection

vitrification représente une avancée technique importante mais qui a un coût financier, en formation et en organisation. Les besoins en cryoconservation augmentent en volume mais surtout avec des spécificités pour l'AMP en contexte viral, les dons d'embryons en vue d'accueil ou de recherche, la conservation autologue en vue de la préservation de la fertilité.

L'amélioration du fonctionnement des centres d'AMP est facilitée par les inspections et l'accréditation ainsi que par le développement de l'évaluation

**Rapports d'inspection reçus en 2013 par type d'activité (FIV ou IA), région et par année d'inspection**

**Centres d'AMP  
FIV et IA**

Région	Etablissement	Date insp
Auvergne	CHU Clermont Ferrand	2012
Auvergne	Clinique la Chataigneraie Beaumont	2013
Bourgogne	CHU Dijon	2013
Hte Normandie	CHU Rouen	2012
Hte Normandie	CH Le Havre	2012
Ile de France	CHU Tenon	2013
Ile de France	CHU Jean Verdier	2012
Ile de France	Clinique des Diaconesses	2012
Ile de France	CHI Créteil	2012
Ile de France	CHU Bicêtre	2012
Ile de France	Clinique Les Bluets	2012
Ile de France	Hop Privé Saint Denis	2012
Limousin	CHU Limoges	2012
Lorraine	CH Metz	2012
Lorraine	CHU Nancy	2012
PACA	Urbain V Avignon	2012
PACA	St Joseph Marseille	2012
PACA	St Georges Nice	2012
PACA	St Michel Toulon	2012
PACA	CH Aix	2011
PACA	Bouchard.Giorgetti Marseille	2012
PACA	CHU La Conception Marseille	2011
Pays de Loire	CHU Angers	2012
Picardie	Senlis	2012
Poitou	Clinique du Mail	2013
Rhône Alpes	Clin Tonkin Villeurbanne	2013
Rhône Alpes	Val d'Ouest Ecully	2013

Mission d'inspection

**LBM Préparation de sperme hors  
centre AMP**

Région	Etablissement	Date inspection
Bourgogne	LBM Cordeliers Auxerre	2012
Bourgogne	LBM Bruant Dijon	2012
Bourgogne	LBM Medilabs	2012
Bourgogne	LBM Dehenry Sens	2012
Bretagne	LBM Rebour, Lannion	2012
Bretagne	LBM Curunet St Brieuc	2012
Corse	LBM Vialle Bastia	2012
Limousin	LBM Garibaldi Limoges	2009
PACA	LBM Deveze Marseille	2013
PACA	LBM Roth Marseill	2012
PACA	LBM Martin Bollène	2013
PACA	LBM Aknouche Antibes	2012
PACA	LBM Sollet Aix	2012
PACA	LBM Lamsi Nice	2013
PACA	LBM Deveze Marseille	2013
PACA	LBM Duhalde à Cannes	2013
Picardie	LBM Vallée de Vignes Amiens	2012
Rhône Alpes	LBM de Clerc Valence	2012
Rhône Alpes	LBM Biosynergie Draguignan	2013
Rhône Alpes	LBM Mendez Annecy	2012
Rhône Alpes	LBM Bretin Bourg en Bresse	2012
Rhône Alpes	LBM Tercinet Chambéry	2011
Rhône Alpes	LBM Dauphilab Isle d'Abeau	2012
Rhône Alpes	LBM Monvoisin, Bar le Duc	2013
Rhône Alpes	LBM Barla Nice	2013
Rhône Alpes	LBM Roudon Draguignan	2013

**Inspections déclarées par les ARS à l'ABM de 2009 à 2013  
(avec ou sans rapport exploitable)**

**2009**

Région	Centre	Prépa sperme	FIV
Alsace	LBM MONNIER Cernay	1	
Alsace	LBM KLUMPP Strasbourg	1	
Alsace	LBM Pegon, Mulhouse	1	
Alsace	LBM Bensimon Strasbourg	1	
Aquitaine	CHU Bx		1
Aquitaine	SELAFA		1
Bourgogne	CHU Dijon		1
Basse Normandie	LABM LAFOREST ROBLIN, Coutances	1	
Franche Comté	POLYCLINIQUE DE FRANCHE COMTE		1
Franche Comté	LABORATOIRE CBM		1
Guadeloupe	CHU Pointe à Pitre		1
Guyane	CH DE CAYENNE		1
IDF	INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS		1
La Réunion	LBM JEANNE D'ARC ( Verrougstraete )		1
La Réunion	LBM Terre Sainte Rizzi Saint Pierre	1	
Languedoc Roussillon	LBM FOURQUET GOULESQUE Nimes	1	
Languedoc Roussillon	LBM HICHRI, Montpellier		1
Languedoc Roussillon	CHU Montpellier		1
Languedoc Roussillon	LBM SELARL BIO 2000 Béziers	1	
Languedoc Roussillon	LBM Narbonne	1	
Pays de Loire	LBM CBMS Nantes		1
Pays de Loire	HOPITAL MERE ENFANT Nantes		1
Pays de Loire	LBM MEDI SCIENCE La Roche sur Yon	1	
Poitou-Charente	LBM CERDIBIO, Saintes	1	
Poitou-Charente	CHU Poitiers		1
Rhone-Alpes	CHU St Etienne		1
Rhone-Alpes	CHU Grenoble		1
Rhone-Alpes	CLINIQUE BELDONNE, Grenoble		1
<b>Total</b>		<b>11</b>	<b>17</b>

Mission d'inspection

**2010**

Alsace	LBM du Vignoble, Kaysersberg	1	
Alsace	LBM Barrand, Colmar	1	
Alsace	CHU, Strasbourg		1
Alsace	CHU Strasbourg		1
Alsace	LBM Vosges Strasbourg	1	
Alsace	LBM Pegon Mulhouse	1	
Basse normandie	CHU Caen		1
Corse	LBM 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	LBM Leymarie à Brive	1	
Picardie	CH Senlis		1
Picardie	CH Soissons	1	
Picardie	LBM Compiègne	1	
Poitou-Charente	Clinique du Mail La Rochelle		1
Rhône Alpes	CH Roanne		1
Rhône Alpes	Natécia		1
Rhône Alpes	CHU Grenoble		1
Alsace	Centre Diaconat, Mulhouse		1
<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>17</b>

2011

Alsace	CHU Strasbourg (prélèvements spermatozoïdes)		1
Alsace	LBM Bensimon Strasbourg	1	
Alsace	LBM Bio reprod CH Emile Muller Mulhouse	1	
Aquitaine	Centre clinico-biologique, Périgueux		1
Aquitaine	Laboratoire de Bergerac	1	
Aquitaine	CHU Bordeaux		1
Basse Normandie	Dynabio Equeurville, polyclinique du Cotentin		1
Basse Normandie	LABM CH Flers (IA)	1	
Bretagne	CHU Brest		1
Bretagne	Clinique Pasteur Brest		1
Bretagne	CHU Rennes		1
Bretagne	Clinique La Sagesse Rennes		1
Bretagne	CH Bretagne Sud Lorient		1
Ile de France	CH A. Béclère, Clamart		1
Lorraine	Maternité régionale Nancy (CAG)		1
Martinique	Clinique Ste Marie		1
Nord	Polyclinique du Parc St Saulve		1
PACA	AP-HM Conception, Marseille (juin)		1
PACA	CHU Nice		1
PACA	CH Aix en Provence		1
PACA	LBM CELSCE LHOSTE – IAC rue des allumettes	1	
PACA	LBM Seldaix (cardinal)	1	
Pays de Loire	Labo Atlantique CBMS/ clinique Brétéché (FIV)		1
Pays de Loire	LBM Beclard (IA) Angers ANDEBIO	1	
Poitou Charente	CHU Poitiers		1
Poitou Charente	LBM Biozard-Chaaban Niort	1	
Rhône Alpes	HCL Mère-Enfants HFME		1
Rhône Alpes	LBM Boulanger Savoie	1	
Rhône Alpes	LBM Mendez Hte Savoie	1	
Rhône Alpes	LBM Tercinet Chambéry	1	
Rhône Alpes	Clinique du Val d'Ouest		1
<b>Total</b>		<b>11</b>	<b>20</b>



2012

Alsace	CHU Strasbourg		1
Aquitaine	Clinique Jean Vilar Selafo Bruges Bx		1
Aquitaine	Clinique Lafourcade & Bioffice Bayonne		1
Aquitaine	CHU Bordeaux		1
Aquitaine	Périgueux		1
Auvergne	CHU Clermont Ferrand		1
Bourgogne	LBM Ferrand-Jankovic Nevers	1	
Bretagne	CH de Cornouaille Quimper	1	
Bretagne	SELCA OCELAB Vannes	1	
Bretagne	LBM Douves Quimper	1	
Bretagne	LBM Lemonnier (BIOEMERAUDE) St Malo	1	
Bretagne	LBM Rebour-Jezekel Lannion	1	
Bretagne	LBM Curunet Saint Breuc	1	
Centre	Pôle Santé Léonard de Vinci Tours		1
Centre	CHR Orléans		1
Charente Poitou	La Rochelle Labio 16	1	
Champagne Ardennes	LBM Bioxa	1	
Champagne Ardennes	Centre AMP Courlancy		1
Corse	LBM Vialle Bastia	1	
Haute Normandie	CHU Rouen		1
Haute Normandie	CH Le Havre		1
IDF	CHU Jean Verdier		1
IDF	Centre AMP Corbeil Essones		1
IDF	Hop privé de Seine St Denis Le Blanc Mesnil		1
IDF	Diaconesses La Croix Saint Simon		1
IDF	CHI Créteil		1
IDF	Hôpital Pierre Rouqués-Les Bluets		1
IDF	AP HP Kremlin Bicêtre		1
Limousin	LBM Boutot, Brive	1	
Lorraine	Centre AMP CHU Nancy		1
Lorraine	LBM Bernard Dory Sarreguemines	1	
Midi Pyrénées	Montagné		1
PACA	Laboratoire Roth Marseille	1	
PACA	LABM Aknouche Antibes	1	
PACA	Bouchard.Giorgetti		1
PACA	LBM Sollet Llorca Aix en Provence	1	
PACA	Saint Joseph		1
PACA	Saint Georges-Cristofari Nice		1
PACA	Avignon privé		1
PACA	Centre FIV St Michel Toulon		1
Pays de Loire	Jules Vernes Nantes/CHU		1
Pays de Loire	CHU Angers		1
Pays de Loire	LBM Biolaris Laval	1	
Picardie	Centre AMP de la Vallée des Vignes, Amiens		1
Picardie	CH de Senlis (GHPSO)		1
Réunion	Clinique du Port		1
Réunion	LBM Ricci St Pierre	1	

Mission d'inspection

Rhone Alpes	Valence		1
Rhone Alpes	Mendel Menchaud Annecy	1	
Rhone Alpes	LBM Dauphilab L'Isle d'Abeau	1	
Rhone Alpes	LBM Bretin Bourg en Bresse	1	
<b>Total</b>		<b>20</b>	<b>29</b>

**2013**

Aquitaine	CHU Bordeaux		1
Auvergne	La Chataigneraie Beaumont		1
Bourgogne	CHU Dijon		1
Ile de France	Centre Pierre Cherest		1
Ile de France	Clinique de La Muette		1
Ile de France	CH Delafontaine		1
Ile de France	Hopital Américain		1
Ile de France	CHU Tenon		1
Ile de France	CHU Cochin		1
Ile de France	Les Noriets 94 Vitry sur Seine		1
Lorraine	LBM Monvoisin Bar le Duc	1	
PACA	LBM Martin Petris	1	
PACA	LBM Barla Nice	1	
PACA	LBM Deveze Marseille	1	
PACA	Avignon Urbain V		1
PACA	LBM Duhalde Cannes	1	
PACA	LBM Roudon Draguignan	1	
Pays de Loire	Clinique du Tertre Rouge Le Mans		1
Poitou Charente	Clinique La Rochelle		1
Rhone Alpes	Clinique du Tonkin		1
<b>Total</b>		<b>6</b>	<b>14</b>