Contribution au plan stratégique médical 2021-2025
Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Nom de la spécialité :
Collégiale de Biologie de la Reproduction Cytogénétique Fœtopathologie Histologie spécialisée Discipline : Biologie de la Reproduction

Principaux rédacteurs :
- Pr N. Achour-Frydman, UF de Biologie de la Reproduction – CECOS, Antoine Béclère - Pr R. Lévy, Service de Biologie de la Reproduction – CECOS, Tenon - Dr V. Barraud-Lange, Dr E. Dulioust, Pr C. Patrat, Pr JP Wolf, Service d'Histologie – Embryologie – Biologie de la Reproduction – Cecos, Cochin - Pr F. Eustache, Service de Biologie de la Reproduction – CECOS, Hôpital Jean Verdier ; Service de Biologie de la Reproduction, Bichat Validation par l'ensemble de la Collégiale

Q1. Contexte général de la spécialité

La Biologie de la Reproduction (BDR) est une discipline biologique récente, en constante évolution. Son champ d'activité, initialement centré sur l'exploration de la fertilité masculine, sa préservation ainsi que l'organisation du don de spermatozoïdes, s'est étendu rapidement avec la prise en charge de l'infertilité du couple en Assistance Médicale à la Procréation (AMP). L'évolution des techniques pose des problèmes éthiques : médecine embryonnaire, explosion des diagnostics génétiques avant la conception ou sur l'embryon et levée de l'anonymat des donneurs.

L'AMP a pour objectif principal actuellement de remédier à l'infertilité d'un couple. Elle peut aussi être mise en œuvre pour éviter la transmission d'une maladie génétique (Diagnostic génétique pré implantatoire ou DPI) ou d'une maladie virale (couples séro-discordants Hépatites et HIV). Par ailleurs, la préservation de la fertilité d'indication médicale est désormais réalisable et accessible à la femme, l'enfant et l'adolescent. Enfin nous avons à faire face à l'augmentation régulière de l'âge du désir d'enfant chez les femmes, qui constitue un réel problème de société du fait de la baisse de la fertilité due à l'âge.

Les techniques d'AMP regroupent les inséminations intra-utérines (IIU), les fécondations *in vitro* /ICSI (FIV/ICSI), les transferts d'embryons congelés (TEC) et les autoconservations de gamètes et de tissus germinaux. En 2016, 147 730 tentatives d'IIU/FIV/ICSI et TEC ont été recensées en France. Ces tentatives sont majoritairement réalisées avec les gamètes du couple mais peuvent impliquer le recours à un donneur/donneuse de gamètes ou d'embryons. Plus de 3% des enfants en France sont issus d'AMP. Le volume global des activités d'AMP est stable depuis 2013 sur le territoire national (RMS, ABM, 2019), avec de nouvelles pratiques qui restent à évaluer.

Cette discipline est très difficilement automatisable pour la majorité des actes. De ce fait elle nécessite un **investissement lourd en moyens humains et équipements auxquels s'ajoute un temps de formation des praticiens** aux techniques mises en œuvre non enseignées dans les différents cursus. Cela s'accompagne d'une évolution rapide des équipements lourds, et donc couteux. Elle doit aussi répondre à de **nombreuses contraintes réglementaires**, qui nécessitent un investissement humain et technique important (exemples : surveillance 24/24 des incubateurs de culture embryonnaire et des cuves de stockage de gamètes, embryons et tissus germinaux cryoconservés ou dispositifs de traçabilité d'identito-vigilance).

Les différentes activités d'AMP sont soumises à autorisation d'exercice par l'Agence Régionale de Santé (ARS) et par l'Agence de la Biomédecine (ABM) (pour le DPI). Compte tenu de la multiplicité des missions et de leur nouveauté, l'accréditation (COFRAC) et son maintien représentent une charge particulièrement lourde pour les services. Les centres d'AMP sont ainsi soumis à un certain nombre d'exigences réglementaires.

Enfin, la prise en charge des patients en AMP se fait majoritairement en étroite collaboration avec l'équipe clinique de Médecine de la Reproduction. Ainsi, l'évolution de ces deux disciplines va de pair et ne peut être envisagée l'une sans l'autre.

Q2. Évolution épidémiologique des pathologies de la spécialité

De nombreuses données de la littérature font craindre une détérioration, depuis plusieurs décennies, des indicateurs de la fertilité masculine. En parallèle, une croissance du nombre de patientes présentant une diminution de la réserve ovarienne idiopathique est observée, ainsi qu'un recul de l'âge du désir d'enfants (l'âge du premier accouchement est passé de 23 à 31 ans au cours des 20 dernières années) avec les problèmes de fertilité liés à l'âge qui s'y rattachent.
En outre, cette discipline sera confrontée à plusieurs évolutions, dont beaucoup sont soumises aux modifications attendues de la loi de bioéthique :

- Possible ouverture de nouveaux droits d'accès à l'AMP avec extension du don de spermatozoïdes aux femmes célibataires et aux couples de femmes, double don de gamètes.
- Ouverture de la préservation de la fertilité à certaines femmes et certains hommes, indépendamment d'une pathologie ou d'un risque lié à un traitement potentiellement gonadotoxique, avec modification possible des autorisations de l'activité d'autoconservation des gamètes et tissus germinaux délivrées par l'ARS.
- Ouverture du diagnostic génétique pré implantatoire à la recherche d'anomalies chromosomiques (DPI-A) incompatibles avec la viabilité de la grossesse (recherche clinique).

Q3. Contexte en matière de démographie médicale

Environ 10% du personnel médical (PM) exerçant en laboratoire d'AMP a 60 ans ou plus (enquête société savante nationale Biologie de la Reproduction 2019). A l'AP-HP, il n'y a pas de problème de succession à moyen terme car tous les chefs de service ou responsables d'UF actuels ont entre 52 et 54 ans mais il faut s'attendre à un départ coordonné des 5 responsables actuels ce qui nécessite des nominations d'au moins 5 PUPH dans les 10 ans qui viennent. La moyenne d'âge des 8 PH actuels est de 44 ans.
En Ile-de-France (IDF), 12 postes d'internes sont disponibles dont 10 à l'APHP (taux d'occupation entre 90 et 100% depuis les 4 dernières années) et 2 à 3 Inter CHU sont accueillis par semestre. Environ 6 internes de Biologie Médicale finissent leur maquette de spécialisation chaque année, pour seulement 5 postes d'AHU (1 par centre), occupés par définition au moins 2 ans, ce qui est notoirement insuffisant.
Nous faisons face à une difficulté de recrutement de jeunes collègues en post internat (poste AHU ou AH) sans certitude de poste pérenne à long terme en IDF.

Q4. Positionnement de l'AP-HP par rapport à la concurrence

La région IDF compte 21 centres clinico-biologiques d'AMP, 13 laboratoires ne pratiquant que l'insémination artificielle et un laboratoire ayant pour seule activité le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes, tous actifs en 2015. En IDF, la population de femmes en âge de procréer représente 21% de l'ensemble des femmes en âge de procréer de la population nationale. Le nombre de centres clinico-biologiques d'AMP en IDF rapporté à la population des femmes en âge de procréer est légèrement inférieur à la moyenne nationale.
Cinq centres clinico biologiques d'AMP sont à l'APHP. Ils concentrent la quasi-totalité des autorisations spécifiques: recrutement de donneurs de sperme, diagnostic génétique pré implantatoire, AMP avec risque viral, préservation de la fertilité, don d'ovocytes et accueil d'embryons.
Un projet de laboratoire d'AMP Nord Parisien avec rapprochement des centres de Bichat et Jean Verdier est en cours, pour répondre à la demande de prise en charge d'un bassin de population jeune. Mais tous les bassins de population sont loin d'être desservis correctement. Le DPI est en crise car il manque cruellement de moyens pour assumer correctement ses fonctions.
Concernant la prise en charge de l'infertilité du couple, en 2015, l'AP-HP a effectué 3 845 ponctions en vue de FIV/ICSI soit 24.4% de l'ensemble des tentatives de la région IDF, tandis que le secteur privé en réalisait 45.9% et public non AP-HP 29.7%.
Depuis 2015, de nouveaux centres d'AMP se sont ouverts en grande banlieue de façon à pallier l'inégalité de répartition sur le territoire francilien (centre du GHEF par exemple). Ces centres démontrent une adaptabilité plus importante que nos centres, avec possibilité d'avoir plus de rendez-vous et d'effectuer le bilan d'infertilité plus rapidement (meilleure efficience). Ainsi, le délai d'attente pour une demande de premier rendez-vous varie de 2 à plus de 6 mois. De plus, **l'APHP assure de façon exclusive certaines activités souvent très chronophages comme le don de spermatozoïdes, d'ovocytes et l'accueil d'embryons (CECOS), activités non exercées dans le secteur privé et public à but non lucratif (à l'exception de rares centres pour le don d'ovocytes),** en raison d'une restriction des autorisations correspondantes délivrées par l'ARS.
Enfin, la place prise par la préservation de la fertilité chez la femme, l'enfant et l'adolescent dans les centres de l'APHP est en croissance exponentielle et retentit sur les délais de prise en charge des

couples infertiles. Correspondant à sa vocation de service publique au service de tous, l'APHP a créé en 2015 une plateforme de préservation de la fertilité regroupant les 4 CECOS pour organiser cette activité et assurer une continuité des soins tout au long de l'année.

Q5. Modalités d'amélioration de l'attractivité

Pour les patients et les correspondants de ville

- Délais d'attente compatibles avec la prise en charge envisagée, avec actuellement de longs délais et un risque de fuite de la patientèle vers les centres privés
- Palier l'inadéquation entre moyens humains, locaux, techniques, équipements et volume de l'activité
- Site internet / visibilité
- Rendez-vous compatibles avec l'activité professionnelle des couples pris en charge (exemple : possibilité de faire étendre la plage horaire de consultations et de prises de rendez-vous au-delà de 17h00)

Pour le PM et le PNM

- La collégiale devrait avoir pour mission d'évaluer la nécessité d'ouvrir un poste de PH dans les services les plus en tension « fléchage » des postes en amont.
- Disposer de postes dédiés à la qualité / accréditation et/ou de temps d'ingénieur qualité compte tenu du temps consacré par chaque praticien à la qualité.
- Valoriser le statut des techniciens de laboratoire en AMP, spécialité non automatisable avec un temps de formation très long (1 an)

Q6. Marge de progression du virage ambulatoire

- L'activité clinique d'AMP est exclusivement réalisée en Hospitalisation de jour et tous les actes de laboratoires sont en externe d'où l'importance d'étendre les horaires avec du personnel disponible.

Q7. Innovations diagnostiques à venir dans les 5 à 10 ans

- Identification de nouveaux gènes impliqués dans l'infertilité masculine, féminine, idiopathique ? Automatisation d'une partie des actes diagnostiques (exploration du sperme)
- Diagnostic génétique pré implantatoire des anomalies chromosomiques

Q8. Innovations thérapeutiques à venir dans les 5 à 10 ans

- Amélioration des conditions de culture des gamètes et des embryons
- Greffe de tissu testiculaire ou de cellules souches spermatogoniales
- Thérapie génique appliquée à l'embryon préimplantatoire
- Folliculogenèse in vitro (ovaire artificiel) et spermatogénèse in vitro
- Automatisation de l'observation microscopique des embryons
- Intelligence artificielle appliquée au choix de l'embryon à transférer dans l'utérus
- Automatisation de la congélation des ovocytes ou embryons
- Programme de recherche sur l'amélioration de la qualité ovocytaire et spermatique

Q9. Innovations globales dans les prises en charge dans les 5 à 10 ans

- Utilisation de l'intelligence artificielle pour une modélisation de la prise en charge des couples infertiles : calcul de chances de grossesse
- DPI-A non invasif par analyse de l'ADN des cellules présentes dans le milieu de culture embryonnaire
- Médecine personnalisée intégrant des polymorphismes (stimulation ovarienne)

Q10. Recherche clinique et translationnelle

- En cours
  - Identification des cellules souches spermatogoniales
  - Amélioration des résultats en AMP par supplémentation des milieux de culture (ex. : fertiline)
  - Identification de nouveaux gènes impliqués dans un déficit majeur de la spermatogénèse
  - Transfert de pronoyaux pour éviter la transmission de maladies mitochondriales
  - Effet des radiations sur l'ovaire murin
  - Création d'une cryobanque destinée à la conservation des embryons donnés à la recherche

- Identification et traitement des facteurs environnementaux nuisibles comme les perturbateurs endocriniens
- Impact des éléments du mode de vie sur la fertilité et la qualité des gamètes
- Vers de nouveaux biomarqueurs, épigénétiques des gamètes

- À venir
  - Impact des techniques d'AMP sur la qualité du conceptus dans les nouvelles conditions d'accès de l'AMP

Q11. Aspects universitaires de la spécialité

- 6 PUPH (4 au CNU 54-05 et 2 au CNU 43-02) et 3 MCUPH (2 au CNU 54-05 et 1 au CNU 43-02)
- Enseignement :
  - Embryologie, biologie de la reproduction et histologie durant les trois premières années des études médicales
  - Implication des enseignants HU (responsabilité et enseignement) :
    - différents masters 2, jury de DES, Diplômes Universitaires en médecine et biologie de la reproduction et DPC de la discipline ; 4 HU de l'APHP siègent au CNU 54-05 et 1 HU au CNU 43-02
    - enseignement du nouveau DES de Biologie de la Reproduction et FST andrologie sexologie gynécologie médicale biologie de la reproduction
    - réforme du troisième cycle des études médicales : coordination des internes de la discipline
- Recherche : rattachement à des unités de recherche labélisées :
  - Equipe Génomique, Epigénétique et Physiopathologie de la Reproduction, Institut Cochin, INSERM U1016
  - Laboratoire de développement des gonades, UMR 967, CEA Fontenay aux Roses
  - Equipe reproduction et liposdystrophies, Lipodystrophies, adaptations métaboliques et hormonales, et vieillissement, Centre de Recherche de Saint Antoine CDRSA

A l'image d'autres disciplines, affaiblissement de la part de la France dans cette discipline, en termes de publications et de présence dans les congrès.

Q12. Modalités d'évaluation de la pertinence de soins dans la spécialité

- Suivi des résultats au niveau de chaque centre (RDD) ; cohérence avec le référentiel de prise en charge
- Evaluation annuelle des centres par l'ABM : rapport d'activité de l'ABM ; suivi CUSUM
- Adéquation du volume de l'activité avec le calibrage des centres d'AMP : indicateur ARS, visite d'inspection ARS
- Délai de prise en charge des couples pour infertilité
- Délai de prise en charge des couples en DPI, Don de spermatozoïdes ou don d'ovocytes

Synthèse

La biologie de la Reproduction est une discipline jeune et en perpétuelle évolution. Elle est soumise aux évolutions de la Loi de Bioéthique. Cette discipline doit faire preuve d'une grande adaptabilité en accord avec les changements règlementaires réguliers. Elle est dotée de Moyens d'Intérêts Généraux (plus de 2,5 M€) qui ne favorise pas les centres à forte activité, et est sensible aux variations de la nomenclature (diminution de cotation pour l'ICSI par exemple, inscription à la NABM de la vitrification en 2019). Du fait de l'arrêt de notre activité entre mars et mai, l'ensemble du PNM et PM a participé à aider les autres secteurs en difficulté. Actuellement, l'impact du développement des techniques de préservation de la fertilité sur le reste de l'activité est considérable du fait de la permanence des soins. Les modifications de la Loi de bioéthique risquent d'aggraver encore le délai d'attente pour les couples infertiles.

Afin de maintenir notre discipline attractive et répondre aux différentes demandes de prise en charge, il est nécessaire, et de façon conjointe avec les équipes de Médecine de la Reproduction,

- ***De renforcer les équipes pour accueillir les nouvelles demandes sociétales, incluant des psychologues***
- ***De disposer des moyens techniques et équipements nécessaires à l'amélioration de la qualité des soins et la prise en charge personnalisée des patients (poste de microinjection, containers d'azote liquide pour les préservations de fertilité, etc.)***