

CONSEIL D'ORIENTATION
SÉANCE DU VENDREDI 17 NOVEMBRE 2006

DELIBERATION N° 2006-CO-31

OBJET : BONNES PRATIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Etaient présents :

Monsieur Pierre-Louis FAGNIEZ, député

Monsieur Philippe SAUZAY, conseiller d'Etat honoraire

Madame Elisabeth CREDEVILLE, conseiller à la Cour de cassation

Professeur Philippe MERVIEL, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la médecine de la reproduction et de la génétique

Docteur Jacques MONTAGUT, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la biologie de la reproduction

Professeur Jean-Paul VERNANT, expert scientifique spécialisé en hématologie

Professeur Claudine ESPER, professeur de droit

Madame Agnès LEVY, psychologue clinicienne

Professeur Sadek BELOUCIF, membre du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

Monsieur Patrick PELLERIN, représentant de l'Association des paralysés de France

Professeur Arnold MUNNICH, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la génétique

Professeur Dominique DURAND, expert scientifique spécialisé en néphrologie

Madame Monique HEROLD, représentante de la Ligue des droits de l'homme

Docteur Caroline ELIACHEFF, pédopsychiatre

Professeur Dominique THOUVENIN, professeur de droit

Madame Yvanie CAILLE, représentante de la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux

Madame Marie-Christine OUILLADE, représentante de l'Association française contre les myopathies

Madame Nicole QUESTIAUX, membre de la Commission nationale consultative des droits de l'homme

Etaient excusés :

Monsieur Jean-Claude ETIENNE, sénateur

Docteur Philippe GUIOT, expert scientifique spécialisé en réanimation

Madame Chantal LEBATARD, représentante de l'Union nationale des associations familiales

Madame Dominique LENFANT, représentante de l'Association « e.paulineadrien.com »

Professeur Emmanuel HIRSCH, professeur d'éthique médicale

Professeur Pierre LE COZ, philosophe

Le conseil d'orientation,

- Vu l'article L. 1418-4 du code de la santé publique, et
- les articles R. 1418-17 (5)^o et R. 1418-18 du code de la santé publique.

DECIDE, à la majorité des membres présents :

après avoir été précisément informé de la très large concertation qui a présidé à la rédaction du guide des bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation, de rendre un avis favorable sur ce guide annexé à la présente, et qui tient compte des observations suivantes :

Sur la question de la durée de conservation des dossiers médicaux et des registres.

Le Conseil souhaite attirer fortement l'attention sur la durée de conservation des dossiers médicaux – la prise en charge des couples faisant intervenir des actes cliniques et biologiques – comme sur celle des registres – inscription nécessaire en cas de conservation des gamètes, tissus germinaux et embryons.

En l'état actuel de la législation et compte tenu d'une conviction largement partagée en son sein, le Conseil reste en effet très attaché au respect de la règle de l'anonymat des donneurs de gamètes¹, et considère par ailleurs que la levée du secret quant aux origines appartient à l'intime des parents et à lui seul. Il lui semble donc majeur :

- d'une part d'inscrire dans le guide le rappel des règles existantes, soit la durée de vingt ans pour la conservation des dossiers médicaux à compter de la date du dernier passage dans l'établissement hospitalier concerné,
- d'autre part de souligner en plus, l'absolue nécessité de garantir la confidentialité des informations nominatives au-delà de cette durée légale de vingt ans.

Le Conseil entend souligner également l'intérêt scientifique et médical d'une conservation des registres sans limitation de durée, mais en veillant là encore à prévenir strictement tous risques de rupture de la confidentialité.

Une consultation et concertation avec la Mission des Archives nationales, tout comme avec la DHOS, mériterait d'être conduite pour veiller au respect juridique et pratique des ces orientations.

Compte tenu de ces réflexions, le Conseil souhaite que soit indiqué dans le guide de bonnes pratiques :

- d'une part, « Le dossier doit être conservé conformément à la réglementation en vigueur, pendant 20 ans à compter du dernier passage de la personne dans l'établissement (décret 2006-6 du 4 janvier 2006). Au-delà de cette durée, il convient de s'assurer que la confidentialité des informations nominatives est garantie. »
- d'autre part, « Compte tenu de leur nature, il est conseillé de conserver les registres sans limitation de durée, en veillant strictement à garantir leur confidentialité. »

¹ Le débat que vient d'ouvrir une proposition de loi récente mérite la durée nécessaire à son approfondissement avant toute remise en cause, même très limitée, de la valeur exemplaire de l'encadrement du don de gamètes en France.

Sur la question des indications.

Le Conseil a pris en compte le difficile débat concernant d'éventuels refus normatifs à l'AMP au regard de certaines indications.

Il en va ainsi de la « possible discussion » de réaliser l'AMP lorsque l'âge des membres du couple dépasse une certaine limite. Le Conseil a opté clairement pour ne pas retenir de limite normative d'âge. D'une part, il est apparu aux membres du Conseil qu'une limite normative ne ferait pas suffisamment droit aux différences clinico-biologiques pouvant exister entre les personnes. D'autre part et plus encore, le Conseil estime, quel que soit le for intérieur de chacun de ses membres quant à une sagesse de vie, qu'il s'arrogerait un regard exorbitant en érigeant une norme d'âge pour être parent ou une norme quant à la différence d'âge maximale entre les membres d'un couple.

De même, les membres du Conseil ont estimé difficile d'édicter des règles a priori permettant aux équipes pluridisciplinaires de différer la mise en œuvre de l'AMP, soulignant pour certains d'entre eux les risques d'une intrusion excessive dans les choix de couple.

Le Conseil estime qu'une réflexion approfondie devrait être engagée et un débat public organisé, sur cette question de possibles limites à l'AMP compte tenu de certaines indications. Il est prêt à y apporter sa propre contribution s'il est saisi à cette fin.

Ne voulant pas pour autant retarder la mise en œuvre d'un guide de bonnes pratiques, largement réclamée par les professionnels concernés, le Conseil, en l'état actuel de sa réflexion, estime en réalité et pour l'essentiel que la discussion des indications et que la décision de mise en œuvre de l'AMP renvoient au seul discernement que permet tout colloque singulier. A ce titre, il pense pertinent de rappeler le bénéfice d'une pluridisciplinarité élargie en tant que de besoin à d'autres disciplines, notamment psychiatrique et psychologique.

Les membres du Conseil, conscients toutefois des pressions exercées sur les équipes pluridisciplinaires dans certains cas limites, tiennent à rappeler et à souligner que :

- « dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. » (art R. 4127-8 du Code de la Santé publique).
- l'assistance médicale à la procréation « ne peut être mise en œuvre par le médecin lorsque le médecin, après concertation au sein de l'équipe pluridisciplinaire, estime qu'un délai de réflexion supplémentaire est nécessaire aux demandeurs dans l'intérêt de l'enfant à naître » (art L. 2141-10 du Code de la Santé publique).

Compte tenu de ces réflexions, le Conseil émet les recommandations suivantes :

- d'une part, rappeler que « l'équipe pluridisciplinaire fait appel en tant que de besoin, à d'autres spécialistes, notamment à un psychiatre ou à un psychologue. »
- d'autre part, souligner que « les critères médicaux de prise en charge sont appréciés par l'équipe médicale pluridisciplinaire. Pour chaque couple et chaque tentative, la balance bénéfice-risque du recours à l'AMP est évaluée par l'équipe pluridisciplinaire. Elle prend en compte notamment l'âge des membres du couple, la durée d'infertilité, les résultats du bilan diagnostique, les risques et l'efficacité des techniques. A l'issue de ce bilan les patients sont informés des résultats des examens, du diagnostic de l'infertilité et de la stratégie thérapeutique proposée. »

Le Conseil souhaite également que soit supprimées les références normatives, et préconise la rédaction suivante au chapitre des Indications : « La possibilité de réaliser l'AMP et le délai de sa mise en œuvre sont discutés au sein de l'équipe pluridisciplinaire et avec le couple, en fonction de l'âge de la femme et

de l'homme, quelle que soit la cause de l'infertilité. L'équipe pluridisciplinaire peut à tout moment différer ou refuser la prise en charge demandée, dans les limites fixées par la loi et le code de déontologie, dans la mesure où tout médecin doit tenir compte des avantages et inconvénients des différentes investigations et thérapeutiques possibles, et dans la mesure où les textes régissant l'AMP prévoient un délai de réflexion supplémentaire lorsque l'équipe le considère nécessaire dans l'intérêt de l'enfant à naître. »

En ce qui concerne l'attribution et la cession des embryons, le Conseil souligne que l'information spécifique donnée au couple doit l'être de manière à éclairer pleinement la libre prise de décision de celui-ci d'accueillir un embryon.

Quelques amendements complémentaires.

En examinant le projet qui lui était soumis, le Conseil a proposé quelques amendements complémentaires aux deux réflexions précédentes. Il en va pour l'essentiel d'un ajout de texte visant à ce que l'information donnée aux couples le soit aussi et peut-être d'abord sur les chances de succès en termes de naissance, et d'une précision permettant de souligner que c'est la demande écrite des deux membres du couple qui doit être confirmée à l'issue du délai minimum légal d'un mois à compter du premier entretien, et non pas la mise en œuvre elle-même de l'AMP.

Enfin, au regard du don d'ovocytes, le Conseil souligne la nécessité de veiller à ce que les effets secondaires et les risques potentiels à court et à long terme, liés notamment à la stimulation ovarienne et au geste chirurgical, soient clairement exposés à la donneuse, en s'assurant de son plein et entier consentement éclairé.

Fait à Saint-Denis, le 21 novembre 2006

Le président du Conseil d'orientation
de l'Agence de la biomédecine



Alain COBBIER

BONNES PRATIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Agence de la biomédecine

L'assistance médicale à la procréation (AMP) s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant l'insémination artificielle et la conception *in vitro*, le transfert d'embryons, ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel.

L'AMP est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans et consentant préalablement à l'insémination ou au transfert des embryons.

Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable révocable à tout moment du donneur. Tout don d'éléments du corps humain est anonyme et gratuit.

Les bonnes pratiques en AMP représentent un ensemble de dispositions opposables de prise en charge médicale des patients pour l'ensemble des processus cliniques et biologiques de l'assistance médicale à la procréation, qu'elle soit réalisée en intra conjugal ou avec tiers donneur.

Elles définissent des obligations de moyens et doivent être considérées comme un outil de maîtrise et de surveillance de la qualité ; elles constituent un cadre rationnel de maîtrise des risques. Elles sont respectées par les établissements de santé et les laboratoires d'analyses biologiques autorisés pour ces activités, qui donnent aux praticiens les moyens de les appliquer.

Ce règlement est applicable sans préjudice des règlements ou recommandations en vigueur.

Le premier chapitre traite des dispositions générales de l'assurance qualité. Le deuxième chapitre traite des dispositions communes à l'ensemble des techniques d'assistance médicale à la procréation. Les chapitres suivants traitent des dispositions spécifiques aux différentes techniques d'assistance médicale à la procréation, à la prise en charge des patients à risque viral, au don de gamètes et à l'accueil d'embryons.

I. DISPOSITIONS GÉNÉRALES DE L'ASSURANCE QUALITÉ

Les actes cliniques ou biologiques d'AMP sont effectués sous la responsabilité d'un ou plusieurs praticiens nommément agréés pour une ou plusieurs des activités cliniques ou biologiques autorisées dans l'établissement de santé ou le laboratoire d'analyses de biologie médicale.

Les membres de l'équipe clinico-biologique désignent parmi les praticiens agréés un coordinateur. Le cas échéant, un responsable des activités cliniques et/ou un responsable des activités biologiques sont également désignés.

Les structures d'AMP mettent en œuvre un système de gestion de la qualité.

I.1. Gestion de la qualité

I.1.1. Responsable qualité et management de la qualité

Un responsable de l'assurance qualité est désigné pour la structure d'AMP. S'il existe déjà un responsable de la qualité au sein de l'établissement ou du laboratoire, le coordinateur désigne un référent-qualité. Celui-ci, en liaison avec le responsable qualité de l'établissement, met en œuvre les dispositions générales de l'assurance qualité et élabore, avec le personnel de la structure, les dispositions spécifiques aux activités d'AMP.

D'autre part la réalisation régulière d'audit est programmée.

I.1.2. Documentation

La structure d'AMP dispose d'un manuel qualité décrivant l'ensemble du système qualité ainsi que l'architecture et la gestion de la documentation prévues par les dispositifs d'assurance qualité. La structure d'AMP dispose d'un ensemble de procédures et de modes opératoires. Toute modification est tracée. Les documents sont gardés dans des conditions de sécurité et sur une durée identiques à celle du dossier médical.

I.1.3. Dossier médical

En vue de la prise en charge d'un couple faisant intervenir à la fois des actes biologiques et cliniques, un dossier médical commun clinico-biologique est établi. Le contenu de ce dossier est précisé dans le chapitre II du présent texte. S'il est sous forme informatique, le dossier est conforme aux dispositions réglementaires (Loi n° 78-17 du 6 Janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Si la prise en charge concerne un patient ou ne met en jeu que des actes biologiques, le dossier tient compte des dispositions énoncées dans le chapitre II du présent texte. Le dossier doit être conservé, conformément à la réglementation en vigueur, pendant 20 ans à compter du dernier passage de la personne dans l'établissement (décret 2006-6 du 4 janvier 2006). Au delà de cette durée, il convient de s'assurer que la confidentialité des informations nominatives est garantie.

I.1.4. Registres

La conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons fait l'objet d'une inscription dans un registre. Les registres sont gardés dans des conditions de sécurité après utilisation clinique. S'ils sont sous forme informatique, ils sont conformes aux dispositions légales et réglementaires (Loi n° 78-17 du 6 Janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Compte tenu de leur nature, il est conseillé de conserver les registres sans limitation de durée, en veillant strictement à garantir leur confidentialité.

I.1.5. Traçabilité

Tout élément relatif aux milieux, aux produits et aux matériels utilisés est enregistré de façon à établir un lien avec chaque tentative.

Chaque flacon, tube, boîte de culture ou paillettes contenant les gamètes ou les embryons porte l'identification du couple ou de la personne concernée. Cette disposition ne s'applique pas aux donneurs. Chaque prélèvement ou déplacement de gamètes est accompagné d'une fiche de traçabilité.

I.1.6. Vigilances

Une procédure relative aux événements indésirables est établie en lien avec les dispositifs de vigilance existants. Les dispositions spécifiques de l'AMP vigilance, définies par décret, font l'objet d'une mise en œuvre particulière.

I.1.7. Système d'information

Les systèmes d'information sont conçus de façon à garantir la confidentialité et la pérennité des données en accord avec les dispositions réglementaires (Loi n°78-17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Les modalités d'accès, de consultation ou de modification, et de sauvegarde des données sont documentées. Le système d'assurance de la qualité prévoit une procédure en cas de dysfonctionnement du système d'information.

I.2. Personnel

La direction de l'établissement ou du laboratoire met en place avec l'aide des praticiens agréés, ou le cas échéant des responsables clinique et biologique, une politique lui permettant d'évaluer, de spécifier et de satisfaire les besoins en personnel adaptés en compétence et en nombre à l'ensemble des activités.

I.2.1. Gestion

Le coordinateur et les responsables clinique et biologique tiennent à jour un organigramme et en assurent la diffusion.

1.2.2. Fiches de poste - Fiches de fonction

Des fiches de poste établissant les activités et les tâches de chaque poste de travail, ainsi que les horaires et les obligations de service, sont rédigées. Elles définissent les exigences de qualification théoriques et pratiques requises.

Une fiche de fonction pour chaque personnel recruté est établie et tenue à jour. Elle comprend l'identification de l'agent, ses diplômes, ses fonctions précédentes et ses formations complémentaires. Elle précise les activités et les tâches du poste ainsi que ses responsabilités. Elle est datée et signée par le responsable clinique ou biologique et la personne concernée.

1.2.3. Habilitation

Pour chaque activité, avant toute prise de responsabilité, une période d'apprentissage théorique et pratique dont les modalités sont prévues par une procédure, est indispensable. Le responsable clinique ou biologique délivre une habilitation à réaliser les actes qui est intégrée à la fiche de fonction. Ces dispositions concernent aussi les vacataires, les remplaçants, ainsi que tout personnel après une absence prolongée.

1.2.4. Evaluation

Les modalités de l'évaluation régulière de la compétence du personnel font l'objet d'un document formalisé.

1.2.5. Formation

Un plan annuel de formation du personnel, en cohérence avec les objectifs de l'établissement ou du laboratoire, est établi et comporte au minimum :

- les formations théoriques et/ou pratiques, déterminées par les besoins de postes,
- les formations continues portant sur les domaines techniques, spécifiques ou non, et notamment sur les domaines de la qualité et de l'hygiène, du risque viral ou de toute technique nouvelle,
- les formations à la sécurité, notamment incendie et le cas échéant, les formations à la manipulation de l'azote liquide.

1.2.6. Hygiène et sécurité du personnel

Outre les dispositions générales relatives à l'hygiène et à la sécurité du personnel, des mesures adaptées au prélèvement et à la manipulation des gamètes et des embryons sont élaborées. Des instructions sont rédigées et diffusées concernant la tenue vestimentaire adaptée aux actes et aux locaux de travail.

1.3. Locaux et conditions environnementales

Les locaux et les conditions environnementales sont adaptés aux processus et au volume d'activité ; ils permettent le maintien de la qualité et la sécurité des gamètes et répondent à des exigences élémentaires pour la santé et la sécurité des personnes. L'organisation des locaux tient compte des flux des personnes, des produits et des déchets.

Les conditions d'accès sont définies et sous la responsabilité du responsable clinique ou biologique.

Les pièces affectées à la culture ou à la conservation des gamètes et des embryons, ainsi que celles contenant les dossiers médicaux et les registres, sont sécurisées notamment contre le vol.

1.3.1. Zones d'activité

Dans un même site, l'agencement respectif et les liens entre les locaux cliniques et biologiques tiennent compte des contraintes spécifiques à l'AMP, notamment à l'ensemble des conditions de manipulation des gamètes et des embryons. Ils prennent en considération les risques potentiels inhérents au voisinage et à l'environnement.

Les différentes zones d'activité sont bien identifiées.

La pièce de recueil ovocytaire est réservée à cette activité ou, à défaut, est gérée de façon à garantir le maintien de la qualité et de la sécurité des gamètes.

1.3.2. Salles de stockage en azote

Les salles de stockage en azote contenant les récipients cryogéniques, respectent les dispositions du code du travail sur les locaux à pollution spécifique.

A défaut d'une possibilité de mise en application immédiate des dispositions suivantes, un plan de mise à niveau validé par le responsable de l'établissement ou du laboratoire est établi. Des dispositions complémentaires spécifiques à l'AMP seront précisées par des recommandations ultérieures.

L'accès de la salle est sécurisé et limité au personnel concerné. La porte d'entrée donnant accès à cette salle est équipée d'un oculus et est signalée par un pictogramme indiquant les risques liés à l'azote. Ouvrant vers l'extérieur, elle est équipée d'une barre anti-panique.

La salle est organisée de façon à faciliter les manipulations dans les récipients cryogéniques, la circulation du personnel et les interventions en cas d'accident.

Une extraction d'air continue, située en partie basse de la salle, compensée par une entrée d'air frais, est obligatoire. En cas de forte évaporation d'azote entraînant une baisse significative de la teneur en O₂ de la salle, une extraction d'air forcée est mise en route automatiquement. Celle-ci peut également être déclenchée manuellement.

La salle est équipée de capteurs d'oxygène permettant la mesure en continu de la teneur en O₂. Celle-ci est affichée à l'entrée de la salle. Toute baisse significative de la teneur en O₂ déclenche une alarme locale et reportée à une permanence.

La conduite à tenir en cas d'incident ou d'accident est affichée à l'entrée de la salle.

I.3.3. Zones annexes

Les vestiaires sont aménagés de façon à séparer les vêtements de ville des vêtements de travail.

Les zones relatives au stockage de produits et de matériels, à l'entretien des locaux, ainsi qu'aux repas et repos du personnel sont séparées des zones d'activité médico-technique.

Si une atmosphère contrôlée est installée dans les zones d'activité, les vestiaires sont situés dans le sas et permettent une « marche en avant ».

I.3.4. Hygiène et entretien

Les modalités d'entretien et d'hygiène des locaux sont définies avec le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN).

Les pièces de manipulation des gamètes et des embryons, les salles de recueil du sperme et les salles de ponction et de transfert sont équipés de lavabos mains-libres, avec distributeur mains-libres de savon liquide et distributeur d'essuie-mains à usage unique.

Un contrôle de biocontamination des zones de prélèvement ou de manipulation des gamètes et des embryons et un comptage particulaire de l'air des hottes à flux laminaire sont pratiqués selon des rythmes à déterminer en fonction notamment de l'environnement, du volume et du type des activités et de leurs résultats.

Que l'entretien soit assuré par un service de l'établissement ou par une entreprise extérieure, un cahier des charges précis est établi. Il intègre une procédure générale de nettoyage tenant compte des produits, de leur mode d'emploi, des surfaces, du temps et du nombre de personnes nécessaires à la réalisation de cet entretien. Les produits utilisés sont choisis parmi ceux ne présentant pas de toxicité connue sur les gamètes ou les embryons aux doses employées.

I.3.5. Elimination des déchets

Le circuit d'élimination des déchets potentiellement à risques est conforme à la réglementation.

I.4. Equipement

I.4.1. Dispositions générales

Tout matériel fait l'objet d'un cahier des charges préalable établi par l'utilisateur, définissant les besoins et détaillant les spécifications fonctionnelles et techniques. La réception et la mise en service du matériel sont faites suivant des modes opératoires définis.

Chaque matériel possède son dossier spécifique, qui comporte :

- la fiche d'identification,
- les spécifications techniques fournies par le constructeur,
- le manuel d'emploi compréhensible par les utilisateurs,
- le manuel de maintenance,
- la fiche de vie.

Le dossier est à disposition du personnel qui l'utilise.

Tout matériel est entretenu, vérifié, étalonné et/ou calibré de façon périodique au minimum selon les recommandations du constructeur. En particulier, pour tout matériel ayant pour objectif de maintenir une température stable et définie, il existe un système de contrôle intérieur et un enregistrement quotidien de la température. La composition de l'atmosphère à l'intérieur des incubateurs notamment la teneur en gaz, fait l'objet d'une procédure de contrôle régulier.

Le contrat de maintenance précise les interventions nécessaires et les pièces à changer, ainsi que le calendrier des interventions. Après une intervention de maintenance ayant nécessité le changement d'une pièce du matériel, celui-ci doit être à nouveau testé et qualifié.

En cas d'anomalie de fonctionnement ou de panne d'un appareil et en l'absence de matériel de secours, un mode opératoire indique les mesures permettant d'assurer la continuité de l'activité. Les conséquences éventuelles de l'anomalie sur les résultats antérieurs sont également appréciées afin de mettre en place des mesures correctives adéquates.

Toutes les interventions de maintenance sont consignées :

- dans le dossier spécifique de chaque matériel.
- dans un document établi par le réparateur, daté et signé conjointement par lui et le responsable de la structure, indiquant que l'appareil est conforme aux spécifications du constructeur.

L'établissement ou le laboratoire tient à jour la liste et la localisation du matériel.

I.4.2. Liste du matériel

Les équipements et les postes de travail sont adaptés en nombre au volume d'activité, notamment en ce qui concerne les incubateurs à CO₂ de façon à éviter des modifications de température et de pH lors d'ouvertures trop fréquentes.

Toute structure autorisée à pratiquer le recueil par ponction d'ovocytes doit être équipée dans ses locaux, au minimum, du matériel suivant :

- un échographe de haute définition avec sonde vaginale,
- un matériel de ponction folliculaire à usage unique, la sonde d'échographie étant stérilisée et/ou protégée de manière à assurer la sécurité sanitaire,
- un système permettant le maintien des prélèvements à 37°C ± 0.5°C jusqu'à leur traitement au laboratoire en tant que de besoin.

Toute structure autorisée à pratiquer le recueil par ponction de spermatozoïdes est équipée, au minimum :

- d'un système permettant le maintien des prélèvements à une température comprise entre 20°C et 35°C jusqu'à leur traitement au laboratoire.

Toute structure autorisée à pratiquer les activités biologiques d'AMP est équipée au minimum du matériel suivant permettant des conditions d'asepsie rigoureuse :

- ✓ Pour le traitement du sperme en vue d'insémination :
 - une hotte à flux laminaire vertical, en accord avec la réglementation en vigueur,
 - une centrifugeuse répondant aux normes en vigueur,
 - un microscope droit,
 - un incubateur.
- ✓ Pour le recueil chirurgical de spermatozoïdes :
 - un microscope, à disposition au bloc opératoire ou à proximité de celui-ci.
- ✓ Pour la fécondation *in vitro* sans micro injection, outre le matériel précédent :
 - une hotte à flux laminaire,
 - un microscope inversé avec platine chauffante ou enceinte thermostatée à 37°C ± 0.5°C,
 - un stéréomicroscope équipé d'une platine chauffante, thermostatée à 37°C ± 0.5°C ou un dispositif produisant le même effet,
 - deux incubateurs à CO₂ (de façon à disposer d'un matériel de secours en tant que de besoin) ou tout autre dispositif adéquat à la culture des gamètes et embryons.
- ✓ Pour la fécondation *in vitro* avec micro injection (ICSI), outre le matériel précédent :
 - un dispositif de micromanipulation sur un microscope inversé équipé d'une platine chauffante.
- ✓ Pour la congélation et la conservation des gamètes et des embryons et des tissus germinaux, outre le matériel décrit ci-dessus pour la FIV :
 - un appareil permettant le conditionnement automatique du sperme en paillettes en cas de volume important d'activité,

- une soudeuse de paillette,
- un appareil automatisé de descente en température avec bonbonne auto pressurisée,
- des cuves de stockage des paillettes dans l'azote liquide,
- une cuve d'azote de dépannage.

I.4.3. Hygiène et entretien

Le personnel en charge du fonctionnement des appareils en assure l'entretien. Un mode opératoire tenant compte des spécifications du constructeur décrit les mesures d'entretien périodique et les conditions de stérilisation si nécessaire.

L'ensemble du petit matériel en contact avec les gamètes et les embryons est stérile et à usage unique. Lorsqu'il est fourni non stérile, il est stérilisé selon une procédure conforme à la réglementation en vigueur.

Tous les produits utilisés sont choisis parmi ceux ne présentant pas de toxicité connue sur les gamètes ou les embryons aux doses employées.

I.5. Produits thérapeutiques annexes

Les milieux de culture et autres solutions entrant en contact avec les gamètes et les embryons, y compris les milieux de rinçage utilisés pour la ponction folliculaire, répondent aux exigences réglementaires en vigueur.

Chaque flacon comporte la date limite d'utilisation. La date de réception au laboratoire et celle de la première utilisation sont notées à l'aide d'un marqueur indélébile.

L'utilisation de produits biologiques provenant d'autres patients est interdite dans le cadre des AMP intra conjugales.

I.6. Transport et étiquetage

Le déplacement des gamètes et des embryons suit une procédure écrite et validée. Le matériel de transport est adapté au produit, notamment aux contraintes de stabilité thermique, et aux conditions du déplacement. L'étiquetage comporte les mentions suivantes :

- «gamètes» ou «embryons»,
- fragile,
- ne pas irradier,
- identification de l'établissement de départ et coordonnées d'une personne contact,
- identification de l'établissement ou du médecin de destination et coordonnées d'une personne-contact,
- date et heure de départ,
- risque biologique le cas échéant.

Une fiche de traçabilité est associée au déplacement du produit. Elle mentionne :

- la nature et la dénomination du produit,
- les conditions de conservation en température durant le transport,
- l'identification des personnes intervenant au départ et à l'arrivée, ainsi que leurs coordonnées,
- l'identification du transporteur,
- les horaires de prise en charge et de délivrance du produit,
- les différentes étapes du transport le cas échéant,
- tout retard ou incident intervenus pendant le transport.

Un exemplaire de cette fiche complétée et signée est conservé par le destinataire et une copie est adressée à l'expéditeur.

À l'arrivée, l'intégrité du matériel de transport est vérifiée.

Des instructions en cas d'incident sont remises à la personne assurant le transport.

II : DISPOSITIONS COMMUNES À L'ENSEMBLE DES TECHNIQUES D'AMP

II.1. Entretien de l'équipe médicale pluridisciplinaire avec les personnes concernées

II.1.1. Information

Une information loyale, claire et appropriée sur toutes les étapes de la prise en charge est donnée aux personnes concernées au cours de ces entretiens, leur permettant de participer à la prise de décision. L'interruption de la prise en charge est d'emblée envisagée. L'équipe pluridisciplinaire s'assure que les informations ont été bien comprises, que les personnes ont pu poser les questions qu'elles souhaitent et qu'elles ont obtenu des réponses à ces questions. Il est fait appel si nécessaire à un interprète.

Chaque technique est présentée avec ses chances de succès, la pénibilité et les contraintes, notamment d'ordre matériel, financier ou psychologique, qu'elle peut entraîner. Sont exposés les effets secondaires et les risques potentiels à court et à long terme, liés notamment à la stimulation ovarienne, au geste chirurgical et aux techniques biologiques utilisées.

L'information est donnée au couple sur les chances de succès en termes de naissance, le risque de survenue de grossesses multiples avec leurs complications et l'état des connaissances concernant la santé des enfants nés après AMP. L'information porte également sur l'obligation légale d'évaluer les conséquences éventuelles de l'AMP sur la santé des personnes qui y ont recours et des enfants qui en sont issus. Le praticien encourage le couple à participer aux études épidémiologiques qui pourront lui être proposées.

Le couple est informé sur les chances de concevoir naturellement, le cas échéant après chirurgie des trompes ou des voies excrétrices masculines. Des informations sur l'adoption sont également délivrées.

La remise d'un dossier guide complète ces informations.

II.1.2. Confirmation de la demande de recours à l'AMP par un couple

La demande est confirmée par écrit, par les deux membres du couple, à l'issue du délai minimum légal d'un mois à compter du premier entretien.

II.2. Indications

Un bilan du couple est réalisé préalablement à toute AMP. Il comprend au minimum, après anamnèse, les examens suivants :

- examen clinique,
- exploration du cycle et du statut ovarien,
- exploration utérine ou utéro-tubaire selon les cas,
- spermogramme, spermocytogramme, spermoculture,
- tests de sécurité sanitaire.

Le bilan est complété en fonction des contextes clinique et biologique. Il comprend également la recherche d'éventuels facteurs de risques obstétricaux. L'équipe pluridisciplinaire fait appel en tant que de besoin, à d'autres spécialistes, notamment à un psychiatre ou à un psychologue.

Les critères médicaux de prise en charge sont appréciés par l'équipe médicale pluridisciplinaire. Pour chaque couple et chaque tentative, la balance bénéfice-risque du recours à l'AMP est évaluée par l'équipe pluridisciplinaire. Elle prend en compte notamment l'âge des membres du couple, la durée d'infertilité, les résultats du bilan diagnostique, les risques et l'efficacité des techniques.

A l'issue de ce bilan, les patients sont informés des résultats des examens, du diagnostic de l'infertilité et de la stratégie thérapeutique proposée. La possibilité de réaliser l'AMP et le délai de sa mise en œuvre sont discutés au sein de l'équipe pluridisciplinaire et avec le couple, en fonction de l'âge de la femme et de l'homme, quelle que soit la cause de l'infertilité.

L'équipe pluridisciplinaire peut à tout moment différer ou refuser la prise en charge dans les limites fixées par la loi et le code de déontologie, dans la mesure où tout médecin doit tenir compte des avantages et inconvénients des différentes investigations et thérapeutiques possibles, et dans la mesure où les textes régissant l'AMP prévoient un délai de réflexion supplémentaire lorsque l'équipe le considère nécessaire dans l'intérêt de l'enfant à naître.

II.3. Identification des couples

A chaque étape de la prise en charge en vue d'une AMP, prélèvement de gamètes, remise de paillettes d'autoconservation de gamètes ou d'embryons, insémination ou transfert embryonnaire, l'identification de l'homme et de la femme constituant le couple est vérifiée par tout document comportant une photographie. Les modalités de la vérification sont notées et signées par la personne qui l'a réalisée.

Une procédure particulière s'applique à l'identification des donneurs et des donneuses.

II.4. Tests de sécurité sanitaire

II.4.1. AMP intra conjugale et autoconservation

La recherche des marqueurs biologiques d'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH1/VIH2), de l'hépatite B (VHB) (antigène HBs, anticorps anti-HBc et anti-HBs), de l'hépatite C (VHC) et de l'agent de la syphilis est effectuée chez les 2 membres du couple dans les 6 mois précédant la tentative s'il s'agit d'une première détermination et ultérieurement chaque fois que le délai entre la tentative et la dernière détermination est supérieur à 12 mois.

En cas de positivité de l'un des marqueurs virologiques, l'avis d'un expert du domaine concerné est requis.

Pour la syphilis, en cas de séropositivité avec risque de transmission, l'AMP est précédée d'un traitement spécifique.

En cas d'absence d'immunisation contre la rubéole, la vaccination est réalisée avant toute tentative d'AMP.

En cas d'absence d'immunisation vis-à-vis de la toxoplasmose, des contrôles réguliers sont réitérés.

En cas de sérologie VHC positive, les prélèvements ne sont pas obligatoirement traités dans le circuit d'AMP en contexte viral si deux virémies espacées d'au moins un mois, et/ou réalisées plus de 6 mois après l'arrêt d'un éventuel traitement antiviral, sont négatives,

Des examens supplémentaires sont éventuellement réalisés :

- recherche d'anticorps anti HTLV1 pour les patients vivant dans des régions à forte incidence ou originaires de ces régions ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions,
- recherches spécifiques en fonction d'une exposition particulière des patients.

En cas d'autoconservation de sperme en urgence, tout est mis en oeuvre pour connaître le statut sérologique avant le traitement et le conditionnement du sperme au laboratoire.

II.4.2. AMP avec don de gamètes

En vue d'un don de gamètes, la recherche des marqueurs biologiques d'infection ou, lorsque cela est techniquement possible, d'infectivité, est réalisée chez le donneur ou la donneuse, pour les virus VIH1, VIH2, HTLV1, HTLV2, VHB, VHC, CMV et pour la syphilis.

Des recherches spécifiques sont réalisées en fonction d'une exposition particulière des donneurs.

En cas de don de sperme, cette recherche est renouvelée, à l'exception des marqueurs HTLV1 et HTLV2, 6 mois après la mise en conservation. Les paillettes de sperme ne sont cédées qu'à l'issue du deuxième contrôle demeuré négatif pour les virus VIH1, VIH2, VHB, VHC.

En cas de sérologie CMV positive :

- en présence d'IgM, le don est refusé,
- en l'absence d'IgM, les gamètes peuvent être attribués à des couples receveurs dont l'un au moins des membres est positif pour le CMV.

Un contrôle positif de la sérologie CMV 6 mois après la mise en conservation (IgG ou IgM) fait également refuser le don.

En cas de don d'ovocyte, ce deuxième contrôle est réalisé dès les premiers jours de la stimulation ovarienne. Le transfert d'embryons n'est réalisé que si les résultats de ce contrôle sont connus.

Outre les analyses ci-dessus, il est nécessaire de pratiquer une spermoculture ainsi qu'une recherche de chlamydiae par la technique la plus sensible.

Enfin, ne peuvent être retenus les donneurs de gamètes dont l'interrogatoire révèle un risque potentiel de transmission de la maladie de type encéphalopathie subaiguë spongiforme, notamment pour ceux ayant reçu des produits extractifs humains provenant du cerveau, après explorations neurochirurgicales invasives ou présentant des antécédents familiaux.

Les réponses à l'interrogatoire sont mentionnées dans le dossier du donneur.

En ce qui concerne les couples receveurs, les tests de sécurité sanitaire sont ceux pratiqués dans le cadre général de l'AMP.

II.4.3. Accueil d'embryons

Les tests sanitaires applicables au contrôle réalisé au moins 6 mois après la date de la congélation embryonnaire sont ceux de l'AMP intraconjugale figurant au chapitre II.4.1.

II.5. Dossier médical commun du couple

Ce chapitre ne s'applique pas aux donneurs de gamètes, ni aux patients pour lesquels une autoconservation de gamètes est réalisée en vue d'une utilisation différée.

Le praticien agréé pour les activités de recueil et traitement du sperme en vue d'une insémination artificielle, ou l'équipe clinico-biologique multidisciplinaire réalisant les activités de fécondation *in vitro*, dispose d'un dossier médical commun qui doit comprendre au minimum :

- les pièces exigées avant le recours à l'AMP,
- les éléments cliniques et biologiques communs à toute AMP,
- les comptes-rendus des AMP antérieures et leurs résultats,
- les éléments cliniques et biologiques spécifiques de chaque AMP,
- le double d'un compte-rendu de la tentative remis aux patients,
- tout élément relatif à la survenue d'un événement indésirable (dans le cadre de l'AMP vigilance).

Les pièces exigées avant le recours à l'AMP sont :

- la photocopie d'un justificatif d'identité de chaque membre du couple,
- un justificatif du mariage ou tout document apportant la preuve d'une durée de vie commune d'au moins 2 ans,
- le consentement écrit du couple préalable à la mise en œuvre de l'AMP et renouvelé avant chaque tentative d'AMP, y compris avant chaque transfert d'embryons congelés,
- un engagement écrit du couple d'informer l'équipe médicale, à chacune des étapes de la prise en charge, de toute modification concernant sa situation familiale et son lieu de résidence.

Les éléments cliniques et biologiques communs à toute AMP sont :

- les résultats de la concertation bio-clinique préalable avec notamment l'indication de l'AMP, accompagnée des éléments qui ont permis de l'établir,
- les résultats des tests relatifs à la sécurité sanitaire,
- les traitements administrés et la réponse ovarienne à la stimulation,
- en cas de grossesse, une information sur l'évolution de celle-ci et sur l'état de santé du ou des nouveau-nés.

Les éléments cliniques et biologiques spécifiques aux inséminations sont :

- les documents de suivi de l'induction de l'ovulation et la détermination du moment estimé de l'ovulation, le rang de la tentative,
- l'origine du sperme, frais ou congelé,
- la date et l'heure du recueil de sperme, de sa préparation et de l'insémination,
- les paramètres du sperme utilisé pour l'insémination et le nombre de spermatozoïdes à mobilité progressive inséminés.

Les éléments cliniques et biologiques spécifiques à la FIV avec ou sans micromanipulation sont :

- le compte-rendu de la ponction
- le nombre et la qualité des ovocytes recueillis et inséminés ou micro injectés,
- les techniques mises en œuvre,
- les paramètres spermatozoïdes du jour de la tentative et le nombre de spermatozoïdes utilisés pour l'insémination *in vitro*,
- le compte-rendu du recueil chirurgical des spermatozoïdes et les éléments de leur cryoconservation le cas échéant,
- le nombre d'ovocytes fécondés le lendemain de l'insémination ou de la micro injection, incluant les éventuelles fécondations anormales,
- le nombre et la morphologie des embryons obtenus et leur stade de développement jusqu'au moment du transfert et de la congélation,
- la date du transfert et le nombre d'embryons transférés,
- la date de congélation et le nombre d'embryons congelés,

Le compte rendu de la tentative d'AMP comprend au minimum :

- le rang de la tentative,
- le type de stimulation,
- le nombre d'ovocytes utilisés, inséminés ou micro injectés en cas de fécondation *in vitro*,
- les éventuelles techniques particulières,
- le nombre total d'embryons obtenus, transférés et congelés en cas de fécondation *in vitro*,
- tout autre élément jugé utile pour la poursuite de la prise en charge.

III : DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES AUX DIFFÉRENTES TECHNIQUES D'AMP

Les techniques d'AMP imposent le recueil du consentement des deux membres du couple.

III.1. Insémination artificielle avec sperme de conjoint (IAC)

Les IAC constituent une AMP à part entière. Elles sont précédées d'une vérification de la perméabilité tubaire, d'un spermogramme-spermocytogramme éliminant notamment une tératospermie sévère et d'un test de migration-survie des spermatozoïdes. Le nombre total de spermatozoïdes mobiles progressifs disponibles est au moins égal à un million avec une survie spermatique positive à 24h.

III.1.1. Coordination clinicien - biologiste

Bien que seule l'activité biologique soit soumise à autorisation, la collaboration entre le clinicien et le biologiste est impérative ; le biologiste participe notamment à la décision de prise en charge en IAC du couple et il n'assure la préparation du sperme que s'il obtient une information complète sur :

- l'indication de l'IAC,
- les données détaillées d'un test de migration-survie des spermatozoïdes (TMS) et d'une spermoculture datant de moins de 6 mois,
- le respect des conditions légales,
- la signature du consentement à l'IAC qu'il doit conserver,
- les résultats des tests de sécurité sanitaire (sérologies VIH, hépatites B et C, et syphilis).

Il peut demander des explorations complémentaires s'il le juge nécessaire.

L'insémination est réalisée en intra-utérin.

Le clinicien transmet systématiquement au biologiste les résultats de chaque IAC ainsi que l'issue de la grossesse éventuelle.

III.1.2. Aspects cliniques

L'insémination est précédée d'une stimulation de la croissance folliculaire, en vue d'obtenir un petit nombre de follicules matures (1 à 3 au maximum) et de façon générale un nombre limité de follicules en croissance. Un monitoring de l'ovulation est indispensable permettant de surseoir à l'insémination si plus de 3 follicules matures sont mis en évidence, sauf exceptions documentées. La stimulation de l'ovulation et le déclenchement tiennent compte de l'âge de la patiente, de l'indication, du rang de la tentative et des réponses antérieures aux stimulations.

III.1.3. Aspects biologiques

Le recueil et la préparation de sperme sont réalisés dans un laboratoire d'AMP autorisé. Le sperme est recueilli dans des conditions d'asepsie rigoureuse. Les procédures d'hygiène du recueil sont affichées dans la pièce destinée au recueil, en plusieurs langues en tant que de besoin.

Chaque flacon de recueil et chaque tube à centrifuger portent le nom de l'un ou des deux membres du couple ou un numéro d'identification.

L'analyse des paramètres spermatiques initiaux et après préparation est indispensable avec, au minimum, l'évaluation de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes. Elle fait l'objet d'un compte-rendu. En cas d'utilisation de spermatozoïdes congelés, les paramètres spermatiques initiaux sont communiqués par le centre ayant congelé le sperme. L'IAC est réalisée avec au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles progressifs généralement concentrés dans un volume de 0,2 à 0,3 ml de milieu. A défaut, l'indication d'IAC est rediscutée.

Lorsque la préparation spermatique est transportée, le délai entre la préparation et l'insémination est le plus court possible et suit une procédure écrite qui permet notamment le maintien du prélèvement entre 20°C et 35°C dans un contenant étanche.

III.2. La fécondation *in vitro* intra conjugale (FIVC)

III.2.1. Aspects cliniques

Les indications de la FIV, avec ou sans micromanipulation, peuvent être absolues (absence ou obstruction tubaire bilatérale, insuffisance spermatique majeure ...) ou relatives (altération tubaire, endométriose, insuffisance spermatique modérée, idiopathique ...). Dans les indications relatives, la FIV est proposée ni trop précocement avant d'avoir discuté d'autres possibilités thérapeutiques, ni trop tardivement lorsque l'âge de la femme grève considérablement les chances de succès.

Un nouveau cycle de ponction ne peut être débuté tant que le couple dispose d'embryons congelés provenant d'une ponction antérieure, sauf si un problème de qualité affecte ces embryons. Dans ce dernier cas, le couple renonce par écrit à son projet parental concernant ces embryons avant la réalisation d'une nouvelle ponction.

La stimulation ovarienne vise à obtenir un nombre raisonnable d'ovocytes matures tout en limitant le risque d'hyper stimulation ovarienne sévère chez la patiente. La surveillance de la stimulation repose sur un suivi échographique et éventuellement hormonal. La surveillance échographique se fait de préférence par voie vaginale. La mesure des diamètres folliculaires est répétée en fonction de la réponse de chaque patiente : 3 ou 4 échographies sont en général suffisantes. L'étude de l'épaisseur et des caractéristiques de l'endomètre peut y être associée. Lorsque la stimulation de l'ovulation est assurée par un clinicien non agréé, les modalités de la stimulation, de sa surveillance, de son arrêt éventuel, ainsi que la décision de déclenchement de l'ovulation, sont discutées avec un des cliniciens agréés.

En cas de refus de la congélation embryonnaire par le couple, le choix d'une stimulation paucifolliculaire est à privilégier.

La ponction folliculaire est réalisée 34 à 38 heures après le déclenchement de l'ovulation, généralement sous échographie et par voie vaginale. Le type d'anesthésie pratiquée tient compte du choix préalable de la patiente ; en cas d'anesthésie loco-régionale ou générale, une consultation pré-anesthésique est réalisée. Si nécessaire en cours de ponction, un anesthésiste est rapidement disponible pour la réalisation d'une anesthésie générale.

Les liquides folliculaires sont transportés jusqu'au laboratoire dans des conditions de température et de milieu qui préservent les caractéristiques et la fonction biologique des ovocytes. Lorsque le lieu de ponction n'est pas attenant au laboratoire, une fiche de traçabilité accompagne les prélèvements.

III.2.2. Aspects biologiques

Le recueil du sperme se fait au laboratoire d'AMP. Lorsque des problèmes de recueil sont connus, le sperme peut être congelé préalablement à la tentative de FIV de manière à être disponible en cas d'échec de recueil le jour de la tentative.

Lorsque le sperme utilisé provient de paillettes d'autoconservation, le conjoint, à qui sont remises les paillettes, consent par écrit à leur utilisation. A titre exceptionnel, si le conjoint est absent le jour du recueil ovocytaire, la tentative ne peut être réalisée que si le biologiste a reçu la confirmation du maintien de son projet parental.

Les conditions de culture optimales imposent la maîtrise de plusieurs paramètres, notamment l'asepsie, la température et le pH. Les manipulations sont réalisées sous enceinte stérile à flux adapté, avec du matériel stérilisé ne présentant pas de toxicité connue pour les gamètes et les embryons et des milieux de culture adaptés. La température est maintenue à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ par tout moyen adéquat, pendant la durée de la culture, des manipulations et des transports éventuels des ovocytes et embryons. Le pH est maintenu autour de 7,2-7,4 grâce à une atmosphère gazeuse enrichie en CO_2 pendant toute la durée de la culture.

Lorsqu'une culture prolongée des embryons est réalisée, un milieu de culture spécifique répondant aux normes en vigueur, ou, dans le cas d'une co-culture, des cellules autologues sont utilisés.

Lorsque le couple refuse la congélation embryonnaire, le nombre d'ovocytes inséminés est limité à 2 ou 3, en fonction du nombre d'embryons que l'on souhaite transférer, le couple en ayant été averti au moment du consentement.

III.2.3. Transfert embryonnaire

Les modalités du transfert s'appuient sur les données cliniques de la patiente et l'évaluation préalable des possibilités de transfert. Il est possible de recourir à l'échographie et si besoin à l'anesthésie générale.

Le choix des embryons à transférer et du jour du transfert est expliqué au couple. Selon leur cinétique de clivage et leur aspect morphologique, le biologiste peut décider de ne pas transférer et/ou de ne pas congeler les embryons obtenus.

Le nombre d'embryons à transférer est discuté conjointement entre le couple, le clinicien et le biologiste. Ce nombre dépend de la cinétique de clivage et de la morphologie des embryons, des résultats des tentatives antérieures éventuelles, de l'âge de la patiente et de ses antécédents. Il est autant que possible limité à deux embryons transférés, voire un seul dans certaines indications. Au delà de deux embryons, les raisons sont justifiées dans le dossier de la patiente.

Les couples sont informés des chances de succès et du risque de survenue de grossesse multiple, ainsi que de tout évènement indésirable survenu au cours des phases clinique et biologique de leur tentative.

III.2.4. FIV avec micro injection (ICSI)

L'ICSI est mise en œuvre dans les cas où la fécondation *in vitro* par les techniques conventionnelles est impossible ou a de faibles chances de réussite :

- en première intention, dans les cas d'infécondités masculines sévères
- en cas de faibles taux de fécondation lors de tentatives antérieures.

Si d'autres indications sont envisagées, le choix de la technique et ses raisons sont alors clairement expliqués au couple et consignés dans le dossier médical.

La préparation des spermatozoïdes est réalisée en fonction des caractéristiques spermatiques.

La micro injection est réalisée après décoronisation et évaluation de la qualité et de la maturité ovocytaire qui sont consignées dans le dossier.

En cas de traitement d'une partie des ovocytes avec et une autre partie sans micromanipulation, la décision est justifiée et documentée dans le dossier. Si des embryons sont issus des deux techniques, ils ne sont en principe pas transférés simultanément, sauf justification dans le dossier.

III.2.5. Congélation des embryons

Une bonne pratique de la FIV implique la possibilité de congeler les embryons non transférés en vue de les transférer ultérieurement. Cependant, la congélation ne peut être entreprise qu'après consentement écrit du couple donné préalablement à la tentative. L'indication principale concerne les cas où le nombre d'embryons obtenus est supérieur au nombre d'embryons transférés. La congélation peut aussi être proposée s'il est nécessaire de différer le transfert pour raison médicale.

La congélation peut intervenir du stade des pronuclei au stade blastocyste.

Les embryons présentant un taux élevé de fragmentation ou un important retard de développement ne sont pas congelés. Les embryons sont conditionnés à raison de un ou deux par paillette, afin de maîtriser au mieux le nombre d'embryons transférés après décongélation. Les paillettes utilisées présentent une

garantie d'étanchéité attestée par le fournisseur. Elles portent très lisiblement les indications permettant l'identification des embryons.

Le transfert d'embryons décongelés peut être réalisé lors de cycles « naturels », stimulés ou substitués avec monitoring du cycle. En cas de stimulation, la réponse ovarienne doit rester pauci folliculaire. Le délai entre le moment estimé de l'ovulation et le transfert tient compte du délai ponction-congélation et du stade embryonnaire.

Le taux d'embryons décongelés présentant au moins 50% de blastomères intacts doit être supérieur à 60%. S'il est inférieur, l'ensemble de la procédure est reconsidéré.

Tous les couples pour lesquels des embryons sont conservés sont interrogés annuellement sur leur projet parental potentiel et sur le devenir des embryons. En cas de non réponse à un premier courrier, il est nécessaire de chercher à contacter le couple, notamment au moyen d'une lettre recommandée avec accusé de réception.

III.3. Recueil chirurgical de spermatozoïdes

En cas de recueil chirurgical de spermatozoïdes, un contrôle biologique doit pouvoir être réalisé sur place ou à proximité immédiate du bloc chirurgical, de manière à guider le chirurgien dans la poursuite ou l'arrêt du prélèvement.

Après préparation sous hotte à flux laminaire, les spermatozoïdes sont cryoconservés pour une utilisation différée. Si les prélèvements sont réalisés de façon synchrone au recueil ovocytaire, les spermatozoïdes surnuméraires sont congelés quand leur qualité le permet.

Un délai de 6 mois minimum est recommandé entre deux prélèvements.

III.4. Autoconservation de gamètes

III.4.1. Autoconservation de spermatozoïdes

Tout patient devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de ses gamètes.

Lorsque l'autoconservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée. Le patient et son médecin sont informés des caractéristiques des gamètes, de la qualité et du nombre de paillettes conservées.

Au-delà de la première année de conservation, il est nécessaire de s'assurer chaque année de la volonté du patient de poursuivre ou non la conservation. Seul le déposant peut exprimer par écrit sa volonté de poursuivre ou de mettre fin à la conservation de ses paillettes. En cas de décès, il est mis fin à la conservation des paillettes.

La restitution ultérieure des paillettes n'est faite qu'au déposant lui-même.

Le conditionnement du sperme est réalisé dans des paillettes présentant une garantie d'étanchéité attestée par le fournisseur.

III.4.2. Conservation des tissus germinaux

Lorsque le prélèvement et la cryoconservation de tissu germinale sont proposés en vue de préserver la fertilité, le caractère incertain de la résistance à la cryoconservation et de l'efficacité de l'utilisation ultérieure de ces tissus fait l'objet d'une information spécifique des personnes concernées, y compris des enfants dès qu'ils sont en âge de comprendre.

En l'état actuel des connaissances, les modalités de l'utilisation ultérieure restent du domaine de la recherche.

Au-delà de la première année de conservation, il est nécessaire de s'assurer chaque année de la volonté du patient ou de ses représentants de poursuivre ou non la conservation.

III.4.3. Congélation d'ovocytes matures

A titre exceptionnel, la congélation des ovocytes est proposée en cas d'impossibilité de mise en fécondation immédiate. L'efficacité et l'innocuité de cette technique sont encore à évaluer.

III.5. Techniques particulières

Les modifications techniques de préparation, de fécondation, de culture ou de conservation de cellules germinales ou d'embryons, lorsqu'elles ne font pas l'objet d'une recherche biomédicale doivent faire l'objet d'une évaluation.

IV. DISPOSITIONS SPECIFIQUES A LA PRISE EN CHARGE DES COUPLES EN CONTEXTE VIRAL

Lorsqu'au sein d'un couple sollicitant une assistance médicale à la procréation (AMP) au moins l'un des deux partenaires présente une infection virale à VIH, VHC et/ou VHB, et que ses gamètes représentent un risque viral potentiel comme défini ci-dessous, la prise en charge se fait dans un circuit spécifique à risque viral.

Les établissements ou laboratoires qui souhaitent développer l'activité d'AMP en contexte viral transmettent à l'Agence de la biomédecine leur souhait sous la forme d'une déclaration d'intention accompagnée d'un dossier complet décrivant les moyens mobilisés. Ceux-ci sont à mettre en oeuvre pour une prise en charge dans les meilleures conditions de sécurité et de qualité.

Une équipe pluridisciplinaire d'AMP, à laquelle s'adjoignent un microbiologiste (virologue), un médecin spécialiste de l'infection VIH et/ou un spécialiste en hépatologie est spécifiquement constituée.

Un laboratoire spécifique est disponible avec des postes de travail et du personnel dédiés de façon à dissocier du circuit habituel le traitement des prélèvements, des gamètes et des embryons qui comportent un risque viral.

Un laboratoire spécifique est mis en place dans toute nouvelle structure souhaitant développer cette activité. A défaut d'une possibilité de mise en application immédiate d'une structure déjà en place, un plan de mise à niveau est programmé. La dissociation dans le temps de l'activité d'AMP en contexte viral permet, de façon transitoire, le maintien de cette activité.

L'équipement spécifique comporte notamment une centrifugeuse à nacelles étanches et une hotte à flux laminaire adaptée au risque viral, avec écran protecteur assurant une protection efficace du manipulateur. Des procédures spécifiques visant à réduire les risques de contamination du conjoint, de l'enfant à naître et du personnel sont rédigées et validées par le CLIN.

Le personnel est formé à la manipulation de prélèvements comportant un risque viral par des professionnels expérimentés.

Outre l'information délivrée à tout couple avant une tentative d'AMP, une information spécifique est donnée notamment sur l'intérêt et les limites des techniques d'AMP pour réduire le risque de contamination au moment de la procréation. Le couple, dont un des membres est infecté par le VIH, est informé de l'importance d'éviter toute conduite à risque de contamination, pendant et après l'AMP, notamment en ayant des rapports sexuels protégés.

Le patient, homme ou femme, infecté par le VIH, peut être traité ou non pour son infection à VIH, selon les recommandations actualisées dans ce domaine. Il doit attester d'un suivi trimestriel de son infection pendant toute la prise en charge en AMP. Le patient ne doit pas être atteint de pathologies graves et évolutives et son taux de lymphocytes T CD4 doit être supérieur à $200/\text{mm}^3$, sauf exception médicalement documentée, au cours de deux bilans espacés d'au moins 3 mois et dans les 6 mois qui précèdent l'AMP. Chez un sujet traité par anti-rétroviraux, le taux plasmatique sanguin d'ARN VIH doit être contrôlé et stable dans les 6 mois qui précèdent l'AMP.

Si la femme est infectée par le VIH, un suivi obstétrical adapté à l'infection virale, est organisé avant la mise en oeuvre de l'AMP. Le traitement des gamètes est effectué dans le circuit à risque viral.

Lorsque l'homme est infecté par le VIH, le traitement de son sperme (prélèvement simple ou cumulé) en vue d'AMP est effectué en utilisant au minimum un gradient de densité afin d'isoler le plasma séminal et une fraction finale de spermatozoïdes. Une évaluation de la charge virale VIH est effectuée dans le plasma séminal. Si le nombre de copies d'ARN VIH est supérieur à 100 000 par ml de plasma séminal, le couple ne pourra pas être pris en charge tant que cette situation persiste. Lorsque l'ARN VIH détectable dans le plasma séminal est inférieur à 100 000 copies par ml de plasma séminal, une recherche de l'ARN VIH est réalisée dans la fraction finale de spermatozoïdes isolés et doit être négative pour que les spermatozoïdes soient utilisés pour une assistance médicale à la procréation. Lorsque l'ARN VIH n'est pas détecté dans le plasma séminal, la recherche de l'ARN VIH n'est pas systématiquement réalisée dans la fraction finale de spermatozoïdes isolés.

En cas d'infection par le VIH1, Le patient, homme ou femme, doit être porteur d'une souche détectable.

En cas d'infection par le VIH2, la recherche d'ARN viral est faite dans un laboratoire ayant l'expertise de la technique de mesure de la charge virale VIH2.

Pour la personne non infectée du couple, un dépistage VIH est effectué au plus tôt dans les 15 jours qui précèdent la tentative d'AMP et au plus tard le jour de la ponction ou de l'insémination. Un dépistage VIH est également effectué à 1 mois, 3 mois et 6 mois chez la conjointe d'un homme infecté par le VIH après la ponction ou l'insémination et le cas échéant, en période périnatale.

Lorsqu'un membre du couple est virémique pour le VHC, la prise en charge en AMP est proposée après une évaluation objective de l'état hépatique, datant de moins d'un an et avec l'avis favorable d'un spécialiste en hépatologie. En présence d'une virémie VHC positive, les gamètes et les embryons sont traités en circuit de risque viral.

Les gamètes et les embryons ne sont pas nécessairement traités dans le circuit spécifique à risque viral lorsque la virémie VHC est indétectable, à condition que celle-ci persiste au moins 6 mois après l'arrêt du traitement antiviral éventuel.

Lorsque l'homme est infecté par le VHC et qu'un traitement antiviral est jugé nécessaire au vu de l'état hépatique, l'AMP ne doit pas retarder la mise en route du traitement dans la mesure où une autoconservation spermatique préalable est réalisée.

En ce qui concerne le VHB, la prise en charge en AMP n'est proposée qu'après avis d'un spécialiste en hépatologie et évaluation objective de l'état hépatique datant de moins d'un an, dans les deux situations suivantes :

- l'antigène HBs est positif quel que soit le résultat de la recherche d'ADN VHB,
- l'anticorps anti HBc est positif de manière isolée (en l'absence d'anticorps anti HBs) avec une recherche d'ADN VHB positive.

Dans ces situations, le traitement des gamètes et des embryons est réalisé dans un circuit à risque viral. Préalablement à la mise en oeuvre de l'AMP, le couple est informé des recommandations vaccinales émises par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, en matière d'hépatite B, et en particulier de la nécessité de la sérovaccination de l'enfant à la naissance en cas d'infection maternelle par le VHB.

Les critères médicaux et les modalités de prise en charge définis ci-dessus s'appliquent aux situations où les deux membres du couple sont infectés par des virus de nature identique ou différente ou lorsqu'il existe une infection multivirale.

V. DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES AU DON DE GAMÈTES

V.1. Entretiens et formalités préalables au don

Le donneur ou la donneuse est informé(e) des conditions légales et réglementaires du don, ainsi que de la nature des examens à effectuer avant le don, au cours d'un entretien individuel. Au terme de cet entretien, le donneur ou la donneuse précise son souhait d'être informé ou non des résultats des tests.

En cas de don d'ovocytes, les effets secondaires et les risques potentiels à court et à long terme, liés notamment à la stimulation ovarienne et au geste chirurgical sont clairement exposés à la donneuse, en s'assurant de son plein et entier consentement éclairé.

En cas de don d'ovocytes provenant d'une patiente bénéficiant par ailleurs d'une FIV pour elle-même, cette dernière est informée des conséquences sur la perte de chances pour elle-même consécutive au don.

V.2. Critères médicaux d'acceptabilité des donneurs de gamètes

Le recrutement des donneurs tient compte de l'âge, de l'état de santé, des antécédents personnels et familiaux, des résultats des tests sanitaires, des caractéristiques spermatiques ou du bilan gynécologique, avec au minimum chez la femme un examen gynécologique avec frottis cervico-vaginaux datant de moins d'un an et évaluation de la fonction ovarienne.

Un entretien psychologique est proposé.

Une étude complète et documentée de l'arbre généalogique du donneur de gamètes est réalisée pour identifier les facteurs de risque. Toute suspicion d'anomalie incite à compléter le bilan avec l'accord du donneur. L'établissement du caryotype est préconisé.

Si le donneur appartient à un groupe de population à risque connu de pathologie récessive, il est nécessaire de rechercher chaque fois que possible, l'hétérozygotie.

Lorsque les données de l'anamnèse et de l'examen clinique font apparaître un facteur de risque relatif, il est fait en sorte de ne pas attribuer les gamètes du donneur à un couple dont le receveur présenterait le même facteur de risque. L'avis d'un généticien peut être requis.

L'évaluation des paramètres spermatiques et les résultats du test de décongélation conditionnent l'utilisation ultérieure des paillettes.

Les paillettes utilisées pour la conservation du sperme de donneur sont codées de façon anonyme selon la réglementation en vigueur.

Toutes les informations relatives au donneur ou à la donneuse sont consignées dans un dossier spécifique anonymisé qui comprend les résultats des tests de sécurité sanitaire et en outre :

s'il s'agit d'un don de sperme :

- la date des recueils de sperme,
- les paramètres spermatiques,
- les résultats du test de décongélation,
- le nombre de paillettes conservées,
- la date de cessions,
- le nombre de paillettes cédées.

s'il s'agit d'un don d'ovocytes :

- le protocole de stimulation et son suivi,
- la date de la ponction,
- le nombre d'ovocytes prélevés et donnés.

Une procédure permettant de connaître le nombre de grossesses, le nombre d'enfants nés et l'état de santé des enfants issus d'un même donneur, est élaborée. Cette information est inscrite dans le dossier spécifique du donneur.

V.3. Entretiens et formalités préalables relatifs au couple receveur

Au cours des entretiens prévus par la réglementation en vigueur, sont abordés les enjeux du don de gamètes et les questions relatives à l'information de l'enfant sur les circonstances de sa conception. Un entretien est proposé avec le psychiatre ou le psychologue adjoint à l'équipe clinico-biologique. Le couple est informé des dispositions légales et réglementaires ainsi que des modalités de recrutement des donneurs.

V.4. Attribution et cession des gamètes

Un appariement entre le couple receveur et le donneur ou la donneuse dont les gamètes sont utilisés est souhaitable. Il tient compte des caractéristiques physiques et des groupes sanguins du couple receveur.

Avant toute utilisation de gamètes issus de don, le praticien prend connaissance des éléments portés sur la fiche de traçabilité.

Au cours de la procédure, tout est mis en œuvre pour garantir l'anonymat, notamment en évitant les possibilités de contact entre la donneuse d'ovocytes et le couple receveur.

VI. DISPOSITIONS SPECIFIQUES A L'ACCUEIL D'EMBRYONS

Un centre autorisé pour la conservation des embryons en vue d'un projet parental n'est pas nécessairement autorisé à la mise en œuvre de l'accueil d'embryons. Dans ce cas, l'établissement hébergeant le centre établit une convention avec un centre autorisé à la mise en œuvre de l'accueil d'embryons.

VI.1. Prise en charge du couple donneur

Le couple renonçant à un projet parental pour lui-même, ou le membre survivant, a au moins un entretien avec un membre de l'équipe pluridisciplinaire clinico-biologique du centre d'AMP où sont conservés les embryons. Un entretien est aussi proposé avec le psychiatre ou le psychologue de l'équipe. L'équipe s'assure dans un premier temps qu'il n'existe pas de contre-indication réglementaire ou médicale à l'accueil des embryons. En l'absence des résultats des tests de sécurité sanitaire qui doivent être réalisés au moins 6 mois après la congélation, les analyses nécessaires sont prescrites.

Au décours de l'entretien, le document réglementaire de consentement est remis au couple. Ce document, signé pour confirmation après un délai de 3 mois de réflexion, est remis par le couple à l'équipe du centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons.

L'équipe du centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryon s'assure de l'acceptabilité du dossier d'accueil et procède, le cas échéant, aux compléments d'investigation. Si le dossier est recevable, le document de consentement est adressé en double exemplaire par un praticien agréé du centre au président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel il est situé. L'exemplaire du document visé par le président du tribunal de grande instance ou son délégué est conservé dans le centre.

Le centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryon avise alors le centre où sont conservés les embryons et organise avec ce dernier le déplacement des embryons.

Le centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons conserve dans un dossier confidentiel les informations relatives au couple sous forme rendue anonyme.

VI.2. Prise en charge du couple receveur

Un ou plusieurs entretiens sont prévus entre le couple candidat à l'accueil et l'équipe pluridisciplinaire clinico-biologique. Un entretien est proposé avec le psychiatre ou le psychologue. Le clinicien agréé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryon atteste dans un document que le couple remplit bien l'ensemble des conditions requises. Une copie de ce document est transmise au président du tribunal de grande instance concerné.

Le président du tribunal de grande instance statue sur la demande du couple soit par courrier soit après avoir rencontré celui-ci. Sa décision est notifiée directement au couple par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

VI.3. Attribution et cession des embryons

Le centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons tient compte dans la mesure du possible, des caractéristiques physiques du couple receveur. Les difficultés d'appariement font l'objet d'une information spécifique délivrée au couple.

L'accueil d'embryons provenant de couples dont l'âge de la femme est supérieur à 37 ans ou l'âge de l'homme supérieur à 45 ans, justifie une information spécifique, notamment au regard de la proposition de dépistage lié à l'âge de la femme.

Une information spécifique est donnée au couple afin d'éclairer sa prise de décision d'accueillir un embryon, notamment lorsque l'embryon est issu d'un couple donneur

- pour lequel un diagnostic anténatal aurait été proposé,
- pour lequel il existe un risque élevé de transmission d'une maladie génétique non accessible au diagnostic anténatal,
- ayant un antécédent de naissance d'un enfant présentant une malformation majeure étiquetée ou non ou de grossesse interrompue pour le même motif,

ou lorsque les conditions d'obtention de l'embryon font craindre un risque pour l'enfant à naître ou ont fait appel à une technique non validée.

VI.4. Décongélation et transfert embryonnaire

Le biologiste agréé pour la conservation des embryons en vue de leur accueil remet l'embryon au biologiste qui assure la décongélation de l'embryon, si le centre est différent. Dans ce cas, les embryons

sont remis avec un document anonyme précisant les résultats des tests sanitaires relatifs aux donneurs, la provenance des embryons et toutes les informations utiles à l'accueil par le couple.