

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation

NOR : SJSP0809365A

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1418-1 (1°), R. 2142-24 et R. 2142-27 ;
Vu l'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 7 décembre 2007,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques que doivent respecter les établissements de santé, les laboratoires d'analyses de biologie médicale et les organismes autorisés à pratiquer une ou plusieurs activités d'assistance médicale à la procréation définies à l'article R. 2142-1 du code de la santé publique sont énoncées en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – L'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation est abrogé.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et la directrice de l'hospitalisation et de l'organisation des soins sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 11 avril 2008.

ROSELYNE BACHELOT-NARQUIN

A N N E X E

Préambule

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 de la personne. 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'AMP, qu'elle soit réalisée en intra-conjugal ou avec tiers donneur. Elles complètent les dispositions législatives et réglementaires en la matière.

Elles définissent des règles destinées à assurer la qualité des activités, la sécurité des gamètes et des embryons ainsi que la gestion des risques. Elles s'imposent aux organismes, aux établissements de santé et aux laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés pour ces activités, qui donnent aux praticiens les moyens de les mettre en œuvre. Ces règles sont applicables sans préjudice des règlements ou recommandations en vigueur.

Le premier chapitre traite des dispositions générales du système de management de la qualité. Le deuxième chapitre traite des dispositions communes à l'ensemble des techniques d'AMP. Les chapitres suivants traitent des dispositions spécifiques aux différentes techniques d'AMP, à la prise en charge des patients en contexte viral, au don de gamètes et à l'accueil d'embryons.

I. – Dispositions générales du système de management de la 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. Les structures d'AMP mettent en œuvre un système de management de la qualité.

I.1. *Gestion de la qualité*

I.1.1. Responsable de la 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 l'assurance 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, veille à la mise en œuvre des dispositions générales du système de management de la qualité. Il élabore et veille à la mise en œuvre, avec le personnel de la structure, des dispositions spécifiques aux activités d'AMP.

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 de management de la 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 législatives et réglementaires. 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 vingt ans à compter du dernier passage de la personne dans l'établissement. 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 conservés dans des conditions de sécurité pendant une durée minimum de trente ans après utilisation clinique. Compte tenu de leur nature, il est conseillé de conserver les registres sans limitation de durée, en veillant strictement à garantir leur confidentialité. S'ils sont sous forme informatique, ils sont conformes aux dispositions législatives et réglementaires.

I.1.5. Traçabilité

La traçabilité est assurée tout au long des étapes d'AMP. Elle concerne les gamètes et les embryons, ainsi que les produits et matériels entrant en contact avec ceux-ci.

Tout flacon, tube, boîte de culture ou paillette contenant les gamètes ou les embryons porte l'identité du couple ou de la personne concernée. S'agissant des gamètes en vue de don, cette disposition est assurée par un code.

Tout prélèvement de gamètes et tout déplacement de gamètes et d'embryons sont accompagnés d'une fiche de traçabilité.

I.1.6. Vigilances

Une procédure de notification des réactions et incidents indésirables liés aux activités d'AMP est établie dans chaque établissement ou laboratoire d'analyses de biologie médicale, en lien avec les autres dispositifs de vigilance existants. Cette procédure est conforme aux dispositions réglementaires relatives à la vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques d'AMP.

I.1.7. Système d'information

Le système d'information est conçu de façon à garantir la confidentialité et la conservation des données selon les dispositions légales. Les modalités d'accès, de consultation ou de modification et de sauvegarde des données sont documentées. Le système de management de la qualité prévoit une procédure qui définit la conduite à tenir en cas de défaillance du système d'information.

I.2. *Personnel*

I.2.1. Gestion

Le directeur de l'établissement ou du laboratoire met en œuvre, 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. Le planning des personnels garantit la continuité des activités et des soins. Le directeur de l'établissement ou du laboratoire met en œuvre les moyens nécessaires à cet effet. Le directeur de l'établissement ou du laboratoire établit, tient à jour et diffuse l'organigramme du personnel.

I.2.2. Fiches de poste. – Fiches de fonction

Des fiches de poste définissant les activités et les tâches de chaque poste de travail, ainsi que les horaires et les obligations de service sont rédigées par le directeur de l'établissement ou du laboratoire. Elles définissent notamment 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 de l'activité clinique ou biologique et la personne concernée.

I.2.3. Prérequis. – Habilitation

Pour chaque activité, avant toute prise de fonction, le personnel bénéficie d'une période d'apprentissage théorique et pratique adaptée dont les modalités sont prévues par une procédure. 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 reprenant son poste après une absence prolongée. Le personnel bénéficie d'une formation de mise à jour lorsqu'une modification de procédure ou une évolution des connaissances scientifiques et des techniques l'exige.

I.2.4. Evaluation périodique des professionnels

La compétence du personnel est évaluée périodiquement selon les modalités définies par le système de management de la qualité.

I.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 adaptées à chaque poste ;
- 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.

I.2.6. Hygiène et sécurité du personnel

Outre les dispositions générales relatives à l'hygiène et à la sécurité du personnel, des mesures adaptées aux activités sont élaborées afin de prévenir le risque de contamination des gamètes et des embryons ou du personnel par des agents infectieux. Des instructions concernant les règles d'hygiène et d'asepsie adaptées aux activités et aux postes de travail sont rédigées et diffusées, précisant notamment la tenue vestimentaire du personnel.

I.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 des embryons et répondent à des exigences élémentaires pour la santé et la sécurité des personnes qui y travaillent. L'organisation des locaux tient compte des flux des personnes, des produits et des déchets, afin d'éviter tout risque de contamination croisée.

Les conditions d'accès sont définies et placées sous la responsabilité du responsable clinique ou biologique. Les pièces affectées à la culture ou à la conservation des gamètes, des embryons et des tissus germinaux ainsi que celles contenant les dossiers médicaux et les registres doivent être équipées d'une protection contre le vol.

I.3.1. Zones d'activité

Dans un même site, l'agencement des locaux cliniques et biologiques et les circuits de circulation des personnels et des patients tiennent compte des contraintes spécifiques à l'AMP de traitement des gamètes et des embryons. Ils prennent en considération les risques toxiques potentiels liés à l'environnement.

Les différentes zones d'activité sont clairement identifiables et font l'objet d'une signalisation adaptée.

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

I.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.

L'accès aux salles de stockage est sécurisé et limité au personnel concerné. La porte d'entrée donnant accès à ces salles est signalée par un pictogramme indiquant les risques liés à l'azote et dispose d'un oculus. Ouvrant vers l'extérieur, elle est équipée d'une barre antipanique.

Les salles sont organisées de façon à faciliter les manipulations dans et autour des récipients cryogéniques, la circulation du personnel et les interventions en cas d'accident.

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

Une extraction d'air continue, située en partie basse de chaque salle de stockage, 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 étalonnés régulièrement, permettant la mesure continue 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 reportée à une permanence.

A défaut d'une possibilité de mise en application immédiate des dispositions précédentes, un plan de mise à niveau validé par le responsable de l'établissement ou du laboratoire est établi.

I.3.3. Zones annexes

Les vestiaires sont aménagés de façon à permettre une séparation des vêtements de ville et 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.

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

Un contrôle de la biocontamination des zones de prélèvement ou de traitement 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 contrat est établi sur la base d'un cahier des charges précis. 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 est conforme à la réglementation en vigueur concernant les déchets d'activité de soins.

I.4. *Equipement et matériels*

I.4.1. Dispositions générales

Tout équipement et 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 de l'équipement et du matériel sont réalisées 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, en langue française ;
- le manuel de maintenance ;
- la fiche de maintenance.

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. Il existe notamment un système de contrôle et d'enregistrement quotidien de la température pour tout matériel ayant pour objectif de maintenir une température stable et définie. 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

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 $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ 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 :

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 permettant le maintien des prélèvements à $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$;
- un stéréomicroscope équipé d'une platine chauffante, thermostatée permettant le maintien des prélèvements à $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ ou un dispositif produisant le même effet ;
- deux incubateurs à CO_2 (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 autopressurisée ;
- des cuves de stockage des paillettes dans l'azote liquide ;
- une cuve d'azote de dépannage.

Les équipements et les postes de travail sont adaptés en nombre aux locaux et 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.

I.4.3. Hygiène et entretien

Le personnel en charge du fonctionnement des équipements et des matériels 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 d'entretien utilisés sont choisis parmi ceux ne présentant pas de toxicité connue sur les gamètes ou les embryons aux doses employées.

I.5. *Milieux de culture et solutions entrant en contact avec les gamètes, les tissus germinaux et les embryons*

Les milieux de culture et autres solutions entrant en contact avec les gamètes, les tissus germinaux et les embryons, y compris les milieux de rinçage utilisés pour la ponction folliculaire, répondent aux exigences réglementaires en vigueur. Les procédures de réception et d'utilisation, tenant compte des spécifications du fabricant, sont mises en place.

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 sur le flacon.

I.6. *Transport et étiquetage*

Le déplacement des gamètes et des embryons suit une procédure écrite et validée. Le matériel de transport est adapté aux gamètes et aux embryons, 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 ;
- le cas échéant, « pour usage autologue ».

Une fiche de traçabilité accompagne les gamètes et les embryons au cours du déplacement. 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, ainsi que les personnes à contacter en cas d'incident.

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

A 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 activités d'AMP

II.1. *Entretiens des personnes concernées avec l'équipe médicale pluridisciplinaire*

II.1.1. Information du couple ou des personnes concernées

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'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 réussite et d'échec, 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 probabilités de réussite 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. La possibilité d'interrompre la prise en charge est d'emblée envisagée.

L'information porte également sur l'obligation légale de l'Agence de la biomédecine 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 probabilités 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 d'un délai minimum d'un mois à compter du dernier entretien.

II.2. Indications

Un bilan diagnostique 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 médecin qualifié en psychiatrie ou à un psychologue.

Les critères médicaux de prise en charge sont appréciés par l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire. Pour chaque couple et chaque tentative, la balance bénéfico-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 ou de la personne concernée est vérifiée par tout document officiel 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 de gamètes ou de tissus germinaux

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 deux membres du couple dans les six mois précédant la tentative d'AMP 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 douze 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 l'absence d'immunité contre la rubéole, la vaccination est proposée avant toute tentative d'AMP.

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

En cas de sérologie VHC positive, les prélèvements de gamètes peuvent ne pas être traités dans un circuit spécifique d'AMP en contexte viral dans les deux situations suivantes :

- lorsque la virémie VHC est indétectable, en dehors de tout traitement antiviral ;
- lorsque six mois après l'arrêt du traitement antiviral elle reste indétectable.

Des examens supplémentaires sont éventuellement réalisés :

- recherche d'anticorps anti-HTLV1 pour les personnes 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 personnes.

En cas d'autoconservation de sperme en urgence, tout est mis en œuvre 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, six mois après le don ou le dernier recueil, si les dons ont été réalisés à plusieurs dates. 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 don d'ovocytes, 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.

En cas de sérologie CMV positive :

- en présence d'IgM, le don est récusé ;
- 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.

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, des examens supplémentaires sont éventuellement réalisés lorsque le donneur vit dans des régions à forte incidence ou est originaire de ces régions ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions ou lorsque des voyages exposent le donneur à des risques particuliers.

Ne peuvent être retenus les donneurs de gamètes dont l'interrogatoire révèle un risque potentiel de transmission de maladie de type encéphalopathie subaiguë spongiforme, notamment ceux ayant reçu des produits extractifs humains provenant du système nerveux central, ceux ayant subi une exploration neurochirurgicale invasive ou ceux présentant des antécédents familiaux. Dans le cas où l'un ou plusieurs des éléments précités sont retrouvés, les spermatozoïdes ou les ovocytes ne peuvent être cédés ou, le cas échéant, l'embryon ne peut être transféré. 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 de l'AMP intraconjugale figurant au chapitre II.4.1.

II.4.3. Accueil d'embryons

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

II.5. Dossier médical commun du couple

Ce chapitre ne s'applique ni aux donneurs de gamètes, ni aux personnes pour lesquelles 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 dispose d'un dossier médical. Pour l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire réalisant les activités de fécondation *in vitro*, le dossier médical est commun. Le dossier comprend 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 des comptes rendus des tentatives 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 document officiel portant une photographie de chaque membre du couple ;
- un justificatif du mariage ou tout document apportant les éléments en faveur d'une durée de vie commune d'au moins deux ans ;
- le consentement écrit du couple, signé préalablement 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 pluridisciplinaire, 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 clinico-biologique, avec notamment l'indication de l'AMP, accompagnée des éléments qui ont permis de l'établir, le cas échéant, la conclusion des prises en charge antérieures ;
- 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 spermatiques 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 ovarienne ;
- 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 activités d'AMP

Les activités 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, d'une spermoculture récente 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 vingt-quatre heures.

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, établie dès la réalisation du bilan du couple ; 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 six mois (afin d'éviter tout risque de contamination de la femme) ;
- 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.

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

III.1.2. Actes cliniques

L'insémination est précédée d'une stimulation de la croissance folliculaire, en vue d'obtenir la maturation de un à trois follicules 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.

L'insémination est réalisée en intra-utérin.

III.1.3. Actes 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 satisfaisantes. Les procédures d'hygiène du recueil font l'objet d'une information spécifique aux patients et 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 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 de poursuivre les 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 intraconjugale (FIVC)

III.2.1. Actes cliniques

Les indications de la FIV intraconjugale, avec ou sans micromanipulation, sont posées par l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire. Elles 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 après avoir discuté avec le couple des autres possibilités thérapeutiques et les avoir éventuellement mises en œuvre.

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 exprime par écrit son souhait de renoncer ou non à son projet parental concernant les embryons.

La stimulation ovarienne vise à obtenir un nombre raisonnable d'ovocytes matures tout en limitant le risque d'hyperstimulation 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 : trois ou quatre 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 trente-quatre à trente-huit 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 locorégionale ou générale, une consultation préanesthésique est réalisée. Si nécessaire en cours de ponction, l'intervention d'un anesthésiste est possible 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. Actes 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 après vérification de son identité, 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 écrite du maintien de son consentement à la FIV intraconjugale.

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 stérile ne présentant pas de toxicité connue pour les gamètes et les embryons et des milieux de culture adaptés. La température est maintenue par tout moyen adéquat à $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$, pendant la culture, les manipulations et le transport éventuel des ovocytes et des 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 coculture, des cellules autologues sont utilisés.

Lorsque le couple refuse la congélation embryonnaire, le nombre d'ovocytes traités est limité à deux ou trois, 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 médical du couple.

Préalablement au transfert, les couples sont informés des probabilités de réussite et du risque de survenue de grossesse multiple, ainsi que de tout événement 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 d'échec de fécondation ou de paucifécondation 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 du couple.

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 médical du couple.

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'avec l'accord 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 majeure ou avant traitement potentiellement stérilisant dans le cadre de la préservation de la fertilité.

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 et du couple concerné.

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 paucifolliculaire. Le délai entre le moment estimé de l'ovulation et le transfert tient compte du délai ponction-congélation et du stade embryonnaire.

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 six mois minimum est recommandé entre deux prélèvements.

III.4. *Conservation des gamètes et des tissus germinaux à usage autologue*

III.4.1. Information et consentement

Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinaux. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée.

Le patient, le titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur ou le tuteur si la personne est placée sous tutelle donne par écrit son consentement.

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

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 patient 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 gamètes ou des tissus germinaux.

III.4.2. Conservation des gamètes

Le conditionnement du sperme est réalisé dans des paillettes présentant une garantie d'étanchéité attestée par le fournisseur. Le patient et son médecin sont informés des paramètres du sperme, de la qualité et du nombre de paillettes conservées.

La congélation des ovocytes est proposée, à titre exceptionnel, notamment en cas d'impossibilité de mise en fécondation immédiate. La congélation d'ovocytes peut aussi être proposée en vue de préserver la fertilité.

III.4.3. Conservation des tissus germinaux

Lorsque le prélèvement et la cryoconservation de tissu germinaux sont proposés, 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 et doivent satisfaire à la réglementation en vigueur.

III.5. *Techniques particulières*

Les modifications des techniques de préparation, de fécondation, de culture ou de conservation des gamètes ou des embryons, validées par la littérature ou par l'usage, sont soumises à une évaluation réalisée par l'Agence de la biomédecine. *A contrario*, les techniques non validées par la littérature ou par l'usage et qui relèvent de l'innovation sont soumises aux règles relatives aux recherches biomédicales.

IV. – Dispositions spécifiques à la prise en charge des couples en contexte viral

Lorsqu'au sein d'un couple sollicitant une AMP au moins l'un des deux partenaires présente une infection virale à VIH, VHC et/ou VHB et que ses gamètes présentent 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 adressent à l'Agence de la biomédecine une déclaration d'intention accompagnée d'un dossier complet décrivant les moyens mobilisés. Ces moyens doivent permettre une prise en charge clinique et biologique dans les meilleures conditions de sécurité et de qualité.

IV.1. Organisation des installations et des locaux

Un laboratoire spécifique est affecté à cette activité, avec des postes de travail et du personnel dédiés de façon à organiser un circuit séparé pour le recueil et le traitement 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. Dans l'attente de la mise en place d'un laboratoire spécifique, un plan de mise à niveau est programmé. Dans les structures ne disposant pas d'un laboratoire spécifique, 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.

IV.2. Composition et formation de l'équipe médicale pluridisciplinaire

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

IV.3. Modalités de prise en charge en contexte VIH

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 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 CD. 4 doit être supérieur à 200/mm³, sauf exception médicalement documentée, au cours de deux bilans espacés d'au moins trois mois et dans les six mois qui précèdent l'AMP. Chez un sujet traité par antirétroviraux, le taux plasmatique sanguin d'ARN VIH doit être contrôlé et stable dans les six 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 œuvre 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 de l'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 millilitre 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 millilitre 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 AMP. 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 l'état actuel des connaissances, l'utilisation des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement chez un homme infecté par le VIH reste du domaine de la recherche et doit satisfaire à la réglementation en vigueur.

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 quinze 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 un mois, trois mois et six mois chez la conjointe d'un homme infecté par le VIH après la ponction ou l'insémination et, le cas échéant, en période périnatale.

IV.4. Modalités de prise en charge en contexte VHC

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 peuvent ne pas être traités dans le circuit spécifique à risque viral dans les deux situations suivantes :

- lorsque la virémie VHC est indétectable, en dehors de tout traitement antiviral ;
- lorsque six mois après l'arrêt du traitement antiviral elle reste indétectable.

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.

IV.5. Modalités de prise en charge en contexte VHB

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 œuvre de l'AMP, le couple est informé des recommandations vaccinales en vigueur 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), au cours d'un entretien individuel, des conditions législatives et réglementaires du don, ainsi que de la nature des examens à effectuer avant le don. Au terme de cet entretien, le donneur ou la donneuse précise son souhait d'être informé(e) ou non des résultats des tests.

La donneuse d'ovocytes doit être particulièrement informée des conditions, des contraintes, des effets secondaires et des risques potentiels liés à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocytaire, lors des entretiens avec l'équipe médicale pluridisciplinaire. L'équipe s'assure 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 recommandé.

Une étude complète et documentée de l'arbre généalogique du donneur de gamètes est réalisée pour identifier les facteurs de risque de transmission à l'enfant d'une anomalie génétique. Toute suspicion d'anomalie incite à compléter le bilan avec l'accord du donneur, dans le respect des dispositions réglementaires relatives aux examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales. 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 avec le psychiatre ou le psychologue adjoint à l'équipe clinico-biologique est recommandé. Le couple est informé des dispositions législatives 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.

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 spécifiques à l'accueil d'embryons

Un centre autorisé pour la conservation des embryons en vue d'un projet parental peut ne pas être autorisé à la mise en œuvre de l'accueil d'embryons. Dans ce cas, il établit une convention avec un centre autorisé à la mise en œuvre de l'accueil d'embryons en vue du déplacement des embryons destinés à l'accueil. Une concertation très étroite est mise en place entre les centres concernés pour l'organisation de l'ensemble du processus.

VI.1. Prise en charge du couple donneur

Le couple renonçant à son projet parental pour lui-même, ou le membre survivant, fait part de son intention, dans le centre où les embryons sont conservés, de consentir à l'accueil des embryons par un couple tiers. La déclaration d'intention peut intervenir lors :

- de la consultation écrite annuelle sur le maintien de son projet parental ;
- de la consultation écrite en cas de décès d'un membre du couple ;
- d'une déclaration spontanée, à tout moment.

Le couple ou le membre survivant a au moins un entretien avec un membre de l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire du centre où sont conservés les embryons afin de l'informer des conditions et des contraintes liées à la procédure d'accueil de l'embryon. Un entretien est recommandé avec un médecin qualifié en psychiatrie ou un 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 six 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 trois 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'embryons 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'embryons avise alors le centre où sont conservés les 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 recommandé avec un médecin qualifié en psychiatrie ou un psychologue. Le clinicien agréé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons 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 des risques pour l'enfant à naître issus du transfert d'embryons notamment lorsqu'il existe, chez le couple donneur :

- un risque élevé de transmission d'une maladie génétique, accessible ou non au diagnostic prénatal ;
- 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 ont fait appel à une technique non validée.

Il tient compte également dans la mesure du possible des caractéristiques physiques du couple receveur. Une information spécifique est donnée au couple receveur afin d'éclairer sa prise de décision.

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.

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.