

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 modifié relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation

NOR : SSAP1719338A

La ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 2141-1, R. 2142-24 et R. 2142-27 ;

Vu l'arrêté du 11 avril 2008 modifié relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation ;

Vu la proposition de l'Agence de la biomédecine en date du 9 janvier 2017 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 4 avril 2017,

Arrête :

Art. 1^{er}. – L'annexe de l'arrêté du 11 avril 2008 susvisé est remplacée par l'annexe suivante :

ANNEXE

Préambule

L'assistance médicale à la procréation (AMP) s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle¹.

Le recueil ou le prélèvement et la conservation des gamètes et des tissus germinaux en vue de préserver et de restaurer la fertilité relèvent des activités d'AMP².

Les établissements, laboratoires ou organismes sont autorisés par l'agence régionale de santé (ARS) après avis de l'Agence de la biomédecine pour une ou plusieurs activités cliniques et biologiques d'AMP³.

La liste des procédés biologiques utilisés en AMP est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine. Toute technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques est autorisée par l'Agence de la biomédecine avant sa mise en œuvre⁴.

L'AMP a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple dont le caractère pathologique est 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 et consentir préalablement à la réalisation de l'AMP, au transfert embryonnaire ou à l'insémination⁵.

Lorsqu'il s'agit de préservation de la fertilité, la personne ou l'un des titulaires de l'autorité parentale s'il s'agit d'une personne mineure, consent au recueil et à la conservation de gamètes ou de tissus germinaux.

Le consentement signé préalablement à la réalisation de l'AMP, au don de gamètes ou à la préservation de la fertilité est révocable à tout moment.

Le don de gamètes ou la mise à disposition des embryons en vue de leur accueil est anonyme, volontaire et gratuit.

Les présentes règles de bonnes pratiques représentent un ensemble de dispositions opposables dans l'objectif de la meilleure prise en charge médicale des patients pour l'ensemble des processus cliniques et biologiques de l'AMP, qu'elle soit réalisée en intraconjugal ou avec tiers donneur, des procédures de don ainsi que de préservation de la fertilité.

Elles définissent des règles destinées à maîtriser la qualité et la sécurité des pratiques, ainsi que la traçabilité des gamètes, des tissus germinaux et des embryons.

Elles s'imposent aux établissements de santé, aux laboratoires de biologie médicale et aux organismes, autorisés pour ces activités, ainsi qu'aux praticiens qui participent à ces activités⁶.

Ces règles de bonnes pratiques sont applicables sans préjudice des autres législations et réglementations en vigueur, notamment en ce qui concerne l'accreditation des laboratoires⁷. Elles définissent des règles complémentaires spécifiques de l'AMP.

¹ Article L.2141-1 du Code de la santé publique (CSP)

² Article L.2141-11 du CSP

³ Article L.2142-1 du CSP

⁴ Article L.2141-1 du CSP

⁵ Article L.2141-2 du CSP

⁶ Article L.6122-3 du CSP

⁷ Article L. 6221-1 du CSP

I. Dispositions générales du système qualité

Les activités cliniques et biologiques d'AMP sont effectuées dans des établissements de santé, laboratoires de biologie médicale (LBM) ou des organismes autorisés pour la pratique de ces activités par l'agence régionale de santé, après avis de l'Agence de la biomédecine.

Les établissements de santé, laboratoires ou organismes autorisés font appel à des praticiens en mesure de prouver leur compétence et qui remplissent les conditions de formation et d'expérience conformément aux dispositions réglementaires⁸.

Pour la prise en charge des patients en AMP, ces praticiens exercent en étroite collaboration dans les centres d'AMP et font partie de l'équipe médicale pluridisciplinaire du centre d'AMP.

Deux types de structures assurent la prise en charge de patients en AMP :

- le centre clinico-biologique d'AMP, composé d'une unité clinique relevant d'un établissement de santé et d'une unité biologique rattachée à un laboratoire de biologie médicale. Il est constitué par la réunion des autorisations pour les activités cliniques et biologiques d'AMP de l'établissement de santé et du laboratoire de biologie médicale,
- le laboratoire de biologie médicale autorisé pour la préparation du sperme en vue d'insémination artificielle et qui constitue un laboratoire d'IA.

Au sein du centre clinico-biologique d'AMP ou du laboratoire d'IA, une personne responsable (PR)⁹ est désignée par l'équipe clinico-biologique d'AMP pour veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires, notamment celles relatives à la qualité, la sécurité et la traçabilité des gamètes, des tissus germinaux et des embryons du centre.

La PR unique au sein du centre clinico-biologique d'AMP ou du laboratoire d'IA, est compétente¹⁰, pour les activités pratiquées et dispose d'une expérience pratique d'au moins deux ans en médecine et biologie de la reproduction.

Le directeur d'établissement ou du laboratoire de biologie médicale transmet le nom de la PR à l'agence de la biomédecine et à l'Agence régionale de santé.

Les membres de l'équipe clinico-biologique désignent parmi les praticiens un coordinateur chargé d'organiser, avec la PR, le fonctionnement pluridisciplinaire du centre.

Le nom du coordinateur est communiqué à l'Agence de la biomédecine et à l'agence régionale de santé¹¹.

Outre la convention signée entre l'établissement de santé et le laboratoire de biologie médicale, le centre clinico-biologique d'AMP met en place un règlement intérieur précisant notamment le fonctionnement du centre, les modalités de l'exercice pluridisciplinaire, les rôles et responsabilités respectives de chacune des parties à la convention et acteurs concernés ainsi que les modalités de désignation de la PR et du coordinateur. Il est signé pour acceptation des parties concernées.

En ce qui concerne les laboratoires d'IA, conformément aux exigences de l'accréditation, un contrat d'engagement est signé entre les cliniciens partenaires et le laboratoire.

⁸ Article L.2142-1 du CSP et Article R.2142-10 et suivants du CSP

⁹ Article L.2142-3-1 du CSP et Article R.2142-37 et suivants du CSP

¹⁰ Au sens de l'Article R.2142-37 du CSP

¹¹ Article R.2142-20 du CSP

I.1 Management de la qualité

Sans préjudice de la loi portant réforme de la biologie médicale¹² qui prévoit un système de management de la qualité unique au sein du LBM, des règles de management de la qualité sont mises en place pour prendre en compte le fonctionnement spécifique du centre clinico-biologique pour la réalisation des activités d'AMP¹³.

I.1.1 Responsable de la qualité et management de la qualité

La PR s'assure de la mise en place et de la mise à jour de règles de management de la qualité au sein du centre clinico-biologique d'AMP ou du laboratoire d'IA¹⁴.

Un référent qualité qui travaille en étroite collaboration avec les entités en charge de la qualité dans l'établissement de santé et dans le laboratoire concernés, est désigné au sein de la structure d'AMP pour assister la PR dans cette mission.

I.1.2 Documentation

Le manuel qualité du LBM ainsi que celui de l'établissement de santé décrivent les spécificités liées au fonctionnement du centre clinico-biologique d'AMP précisant notamment la documentation devant être partagée entre les unités clinique et biologique.

Les laboratoires d'IA organisent avec les cliniciens partenaires le partage des informations nécessaires à la prise en charge des patients dans les meilleures conditions possibles et un réseau fonctionnel est constitué pour la pratique des inséminations. Cette organisation est décrite dans le manuel qualité du laboratoire d'IA, elle est connue et approuvée par les cliniciens concernés.

Le centre clinico-biologique d'AMP ou le laboratoire d'IA dispose d'un ensemble de procédures et de modes opératoires validés intégrant les spécificités de leur fonctionnement pluridisciplinaire et les modalités de communication entre les parties clinique et biologique.

L'ensemble de ces documents est conservé dans des conditions de sécurité et pour une durée identique à celles du dossier médical.

I.1.3 Dossier médical

Le partage des informations cliniques et biologiques nécessaires à la prise en charge de patients en AMP est organisé au sein du centre clinico-biologique comme au niveau du laboratoire d'IA avec les cliniciens partenaires.

Si la prise en charge concerne une personne dans le cadre de la préservation de la fertilité, le partage d'informations est organisé entre les différentes équipes médicales qui participent à la prise en charge, avant, pendant et après la conservation de gamètes et de tissus germinaux.

Le contenu du dossier est précisé dans le chapitre II du présent arrêté. Le compte-rendu de la tentative d'AMP est inclus au dossier médical ; il est mis à disposition du clinicien et systématiquement transmis aux patients concernés.

Si le dossier est sous forme informatique, les règles de confidentialité et de consultation des informations qui y sont contenues sont conformes aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et aux droits d'accès définis par l'établissement et le laboratoire.

¹² Loi 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale (JO du 31 mai 2013)

¹³ Article R.2142-21 du CSP

¹⁴ Article R.2142-37 6° du CSP

Les acteurs intervenant dans la prise en charge des patients s'assurent que la saisie et la mise à jour en temps utile des informations contenues au dossier sont faites. Les saisies et les modifications éventuelles sont tracées.

Le dossier médical est conservé pendant une durée d'au minimum 20 ans dans l'établissement conformément à la réglementation en vigueur¹⁵. Le délai court à compter de la date du dernier séjour de la personne ou de sa dernière consultation externe dans l'établissement. Si la durée de conservation s'achève avant le vingt-huitième anniversaire de la personne, la conservation est prorogée jusqu'à cette date¹⁶. La conservation du dossier médical peut être prolongée notamment dans le cadre d'une prise en charge en préservation de la fertilité. Dans cette situation, la confidentialité des informations nominatives est garantie dans les mêmes conditions.

Le dossier du donneur est conservé sous forme anonymisée pendant au moins 40 ans.

I.1.4 Registres

La conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons fait l'objet d'un enregistrement selon une procédure qui garantit la mise à jour simultanée des informations si deux supports sont utilisés (registre papier et électronique).

Lors des enregistrements électroniques, la saisie, la modification et la validation des données sont réalisées dans le respect des droits d'accès attribués aux professionnels de santé et sont tracées dans le système d'information.

L'enregistrement, quelle que soit sa forme, est conservé pendant une durée minimum de quarante ans après la dernière utilisation clinique, dans des conditions conformes aux dispositions législatives et réglementaires applicables aux bases de données médicales. Il est conseillé de conserver les enregistrements sans limitation de durée, en veillant strictement à garantir leur confidentialité.

Les centres disposent d'une période transitoire de 3 ans pour mettre en conformité ces bases de données au regard des règles de sécurité (droits d'accès, traçabilité des modifications, sauvegarde et conservation des données).

I.1.5 Traçabilité et identito-vigilance

Les centres d'AMP et les laboratoires d'IA mettent en place un système efficace pour assurer la traçabilité et l'identification des patients, des gamètes, des tissus germinaux et des embryons à toutes les étapes de la prise en charge et éviter ainsi les erreurs d'identification ou d'attribution.

Le recueil de l'identité est la première étape de prise en charge des patients en demandant à la personne concernée de décliner son identité et de présenter un document officiel original justificatif de son identité comportant une photographie bien visible. Une copie du document est versée au dossier médical du couple.

L'enregistrement des données relatives à l'identité des personnes dans le système d'information de l'établissement ou du laboratoire, suit les règles définies dans la charte d'identito-vigilance que l'établissement ou le laboratoire doit avoir mis en place¹⁷.

La vérification de l'identité est répétée à chaque étape critique de la prise en charge et cette vérification est tracée.

¹⁵ Article R. 1112-7 du CSP

¹⁶ « ... Ces délais sont suspendus par l'introduction de tout recours gracieux ou contentieux tendant à mettre en cause la responsabilité médicale de l'établissement de santé ou de professionnels de santé à raison de leurs interventions au sein de l'établissement... » (Article R. 1112-7 du CSP)

¹⁷ INSTRUCTION N° DGOS/MSIOS/2013/281 du 7 juin 2013 relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins

Une procédure particulière s'applique à l'identification des donneurs et des donneuses pour assurer la traçabilité du don.

La traçabilité est assurée tout au long des étapes d'AMP. Elle concerne les gamètes, les tissus germinaux et les embryons ainsi que les produits et matériels entrant en contact avec ceux-ci, depuis le début de la prise en charge des patients jusqu'à l'insémination, le transfert et la conservation. Pour les zones et appareils de stockage, l'enregistrement des données qu'il soit sur papier ou par informatique, doit permettre de connaître le contenu précis des conteneurs de stockage.

Pour des raisons de traçabilité, le sperme est recueilli au laboratoire sauf circonstances exceptionnelles documentées dans le dossier.

Au cours de toute AMP, de toute conservation de gamètes, d'embryons ou de tissus germinaux, les flacons, tubes et boîtes de culture sont identifiés au minimum à l'aide des noms de naissance et des prénoms ou d'un code d'identification de la ou des personnes concernées.

Le contrôle du lien entre l'identité de la personne ou celle des deux membres du couple et les gamètes, les tissus germinaux et les embryons (tubes, boîtes de Pétri, paillettes...) ainsi que la documentation associée (dossier médical, feuille de paillasse...) exige une concentration particulière du professionnel qui l'effectue.

L'équipe médicale pluridisciplinaire du centre d'AMP mène une analyse de risque pour identifier les étapes critiques de la prise en charge et limiter les occasions de distraction et d'interruptions intempestives en cours de réalisation de ces étapes. Un double contrôle visuel est effectué par une seconde personne ou via un système électronique qualifié pour ces étapes identifiées comme critiques. Ces vérifications sont tracées. Des procédures claires et détaillées permettent aux personnels concernés de bien identifier ces étapes.

À compter du 29 avril 2017, les gamètes et les embryons destinés au don sont identifiés par un code européen unique jusqu'à leur mise à disposition¹⁸. L'attribution du code se fait au moment de l'anonymisation du dossier du don par le centre autorisé pour l'activité de don. Le code identifie les gamètes et les embryons et assure la traçabilité du don. Le lien entre le code du don et l'identité du donneur ou de la donneuse est conservé dans des conditions qui garantissent strictement leur confidentialité et assurent en particulier le maintien de l'anonymat entre donneurs et receveurs.

Le code est composé de 3 lettres « SEC » (*Single European Code*), d'une séquence d'identification du don et d'une séquence d'identification du produit.

La séquence d'identification du don est composée ainsi :

- identification du laboratoire d'AMP telle qu'attribuée par l'Agence de la biomédecine (4 caractères suivis d'un B) précédé de « FR » puis d'un « 0 »,
- numéro de don (13 caractères).

La séquence d'identification du produit est composée ainsi :

- numéro du produit (7 caractères) (spermatozoïdes, ovocytes, embryons, blastocystes) tel que défini au niveau de la plateforme de la Commission européenne, précédé d'un « E »,
- numéro de lot (3 caractères),
- date d'expiration « 0000000 ».

¹⁸ Article R.2142-21-1 et suivants du CSP

Le code est apposé sur la fiche de traçabilité qui accompagne les déplacements des gamètes ou des embryons en vue de leur mise à disposition. Pour l'identification des paillettes dans le cadre d'un don de 1^{ère} intention, ce code est remplacé par le numéro de don (13 caractères) dont les modalités d'attribution garantissent qu'il est unique.

Le numéro de don est composé ainsi :

- identification du laboratoire d'AMP (4 caractères),
- année du don (2 caractères),
- identification du produit (1 caractère spécifiant spermatozoïdes, ovocyte ou embryon),
- numéro d'incrémentation du don dans le centre (6 caractères).

Tout prélèvement de gamètes et de tissus germinaux ainsi que tout déplacement de gamètes, de tissus germinaux et d'embryons sont accompagnés d'une fiche de traçabilité.

I.1.6 Gestion des risques

Les centres d'AMP et les laboratoires d'IA établissent et mettent en œuvre un processus d'amélioration continue de la qualité et de gestion des risques.

a) Gestion des risques *a priori* :

Les centres d'AMP et les laboratoires d'IA identifient, analysent et hiérarchisent les processus à risque (cartographie des risques) en vue d'établir un programme d'actions préventives et de surveillance avec des objectifs précis et opérationnels.

Toutes les mesures mises en œuvre par les centres d'AMP et les laboratoires d'IA et visant à une meilleure maîtrise des risques doivent faire l'objet d'une synthèse annuelle présentée dans le bilan annuel des actions mises en œuvre (dans le cadre de la politique ou du programme d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins de l'établissement de santé).

b) Gestion des risques *a posteriori*

Gestion des non-conformités :

Une procédure définit les modalités pour identifier les non-conformités, les documenter, évaluer leur criticité, définir et faire la preuve de leur prise en charge, ainsi que les modalités pour la clôture des fiches de non-conformité.

Toute observation d'une non-conformité, c'est-à-dire d'une situation qui s'écarte des procédures habituelles ou des résultats escomptés, doit être identifiée et enregistrée.

Les causes sont recherchées et des mesures correctrices et préventives sont mises en place. Ces dernières font l'objet d'une évaluation après leur application.

Le traitement des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, ainsi que les consommables, réactifs, matériels, équipements ou locaux impliqués dans ces traitements et la révision de l'organisation destinée à pallier cette non-conformité doivent faire l'objet d'un processus conduisant à des mesures correctives ou préventives tracées.

Selon les cas, l'action appropriée va d'une information de l'équipe médicale à la destruction des gamètes, embryons et tissus germinaux affectés par la non-conformité.

Certaines non-conformités doivent donner lieu à une déclaration en vigilance relative à l'AMP dès lors qu'elles relèvent de la définition d'un incident grave¹⁹.

¹⁹ Article R. 2142-21 du CSP

Dans ces situations, l'information du couple ou du patient sur cette non-conformité est nécessaire et une prise en charge psychologique doit être proposée²⁰.

Les non-conformités et les mesures correctives et préventives entreprises sont enregistrées. Leur revue périodique permet le suivi et la clôture des événements ainsi que l'appréciation des actions mises en œuvre dans le cadre d'un processus d'amélioration continue de la qualité.

Dispositif de vigilance relatif à l'AMP :

Chaque centre d'AMP ou laboratoire d'IA désigne un correspondant local et un suppléant pour le dispositif de vigilance relatif à l'AMP²¹.

Ces personnes ont notamment en charge la mise en place de procédures concernant les signalements d'incidents graves ou d'effets indésirables inattendus, les échanges d'informations lors de l'enquête de vigilance entre l'établissement de santé, l'organisme ou le laboratoire où ont eu lieu le prélèvement ou la préparation des gamètes, embryons et tissus germinaux, l'établissement de santé ou le cabinet médical dans lequel a eu lieu l'insémination ou le transfert et les divers partenaires impliqués.

Le correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'AMP ou son suppléant procède aux investigations appropriées dans le cadre des enquêtes de vigilance et mène à bien toute étude demandée par l'Agence de la biomédecine.

Lors de la survenue d'un effet indésirable ou d'un incident grave tels que définis dans la réglementation en vigueur²², l'enquête mise en œuvre par le correspondant local a notamment pour but d'apprécier le risque de récurrence et les conséquences de l'évènement afin de mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures correctives.

En l'absence de correspondant local dans l'établissement ou pour les professionnels de santé exerçant leur activité en médecine de ville, il est possible de déclarer directement un évènement indésirable à l'Agence de la biomédecine via le portail des signalements du ministère de la santé.

L'Agence de la biomédecine adresse la déclaration au correspondant local du centre ayant participé à la prise en charge en AMP du couple ou du patient concerné par l'évènement.

Les déclarations sont effectuées selon les modalités décrites sur le site internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr) à la rubrique AMP vigilance.

Les informations qui sont transmises à l'ABM, en rapport avec l'incident grave ou l'effet indésirable ayant fait l'objet d'une déclaration comprennent notamment :

- la fiche de déclaration de l'incident grave ou de l'effet indésirable inattendu,
- les éléments d'enquête permettant d'étayer la déclaration,
- les documents relatifs aux communications faites par l'établissement ou l'organisme autorisé aux correspondants locaux d'autres structures, aux utilisateurs ou aux autorités compétentes (par exemple : courriers d'échanges avec les personnes ou établissements et organismes concernés, liste des personnes contactées, courriers de sensibilisation),
- les décisions prises concernant les gamètes, embryons et tissus germinaux potentiellement concernés,
- les actions préventives et correctives mises en place le cas échéant.

²⁰ Article L. 1142-4 du CSP

²¹ Article R. 2142-47 du CSP

²² Article R. 2142-41 du CSP

Les incidents et les effets indésirables font l'objet d'une surveillance par les professionnels dans le cadre de leur démarche qualité et gestion des risques.

La fréquence de survenue des événements indésirables au regard des activités réalisées dans le centre d'AMP ou le laboratoire d'IA est rapportée une fois par an selon le modèle de rapport de vigilance relatif au dispositif d'AMP élaboré par l'Agence de la biomédecine.

De plus, toutes les mesures mises en œuvre par le centre d'AMP ou le laboratoire d'IA et visant à une meilleure maîtrise des risques, comme des audits de pratiques, des auto-évaluations, de la formation doivent faire l'objet d'une synthèse annuelle présentée dans le rapport annuel d'AMP vigilance.

I.1.7 Système d'information

Le système d'information est conçu de façon à garantir la confidentialité et la conservation des données en toute sécurité selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur. Il répond aux règles et dispositions générales d'accès aux données définies par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les modalités d'accès, de consultation ou de modification et de sauvegarde des données sont documentées. Des règles spécifiques s'appliquent à l'activité de don.

Un dossier médical commun est mis en place pour permettre le partage des informations nécessaires à la prise en charge pluridisciplinaire des patients. Le partage d'information inclut les déclarations faites dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance le cas échéant.

Le système d'information mis en place par le centre clinico-biologique d'AMP ou le laboratoire d'IA permet d'assurer la transmission de données exhaustives et de qualité à l'Agence de la biomédecine.

I.2 Personnel

I.2.1 Gestion

Le titulaire de l'autorisation veille :

- pour les activités cliniques d'AMP, à l'adaptation du personnel au volume et à la spécificité des activités cliniques d'AMP, en tenant compte, le cas échéant, de la durée des consultations et de la nécessité de prise en charge des patients par les psychologues
- Pour les activités biologiques d'AMP, à la satisfaction des besoins en personnel compétent et en nombre adapté au volume et à la spécificité des activités biologiques d'AMP

Il peut consulter à cet effet les chefs de pôles, les chefs de service, et le cas échéant l'équipe clinico-biologique d'AMP. La continuité des activités et des soins pour la prise en charge des patients, y compris le week-end, est garantie.

Un biologiste médical compétent au sens de l'article R. 2142-11 est présent sur le site d'AMP lors de la réalisation des actes biologiques d'AMP ou à défaut être en mesure d'intervenir dans des délais compatibles avec les impératifs de sécurité des patients et de qualité des gamètes, des tissus, et des embryons.

Pour les laboratoires autorisés pour la préservation de la fertilité, la capacité du laboratoire à répondre dans un délai court à une demande de préservation de la fertilité non programmée sans retarder la prise en charge de la maladie doit être assurée.

Le titulaire de l'autorisation prévoit, en lien avec le directeur du laboratoire, le cas échéant par un régime d'astreintes, l'intervention possible d'un personnel compétent y

compris en dehors des horaires habituels des actes biologiques d'AMP pour répondre de façon appropriée à toute alerte signalant une défaillance risquant de nuire à la sécurité des patients ou d'altérer la qualité des gamètes, tissus germinaux et embryons.

L'organigramme du personnel est établi, tenu à jour et disponible au sein de l'établissement de santé et du laboratoire concernés.

I.2.2 Fiches de poste et de fonction

Conformément aux démarches qualité de l'établissement de santé et du LBM, des fiches de poste décrivant les tâches et responsabilités de chaque poste de travail ainsi que les horaires et les obligations de service sont élaborées. Elles définissent notamment les exigences spécifiques de qualification théorique et pratique requise en AMP.

Une fiche de fonction est établie et tenue à jour pour chaque membre du personnel, comprenant son identification, ses diplômes, ses fonctions précédentes et ses formations complémentaires. Elle précise les activités et les tâches du poste ainsi que ses responsabilités.

I.2.3 Prérequis – Habilitation

Il est rappelé que pour être autorisés par l'ARS à exercer les activités d'AMP, les établissements, laboratoires et organismes font appel à des praticiens en mesure de prouver leur compétence en termes de conditions de formation et d'expérience²³.

Pour chaque activité, le personnel bénéficie d'une période d'apprentissage théorique et pratique adaptée. Son habilitation à réaliser les actes 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 Évaluation périodique des professionnels

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

I.2.5 Formation

Le plan annuel de formation du personnel est en cohérence avec les objectifs de l'établissement ou du LBM et comporte au minimum :

- les formations théoriques et pratiques adaptées à chaque poste,
- les formations continues portant sur les domaines de la qualité et de l'hygiène, de l'AMP en contexte viral ou de toute technique nouvelle,
- les formations à la sécurité, notamment incendie, et, le cas échéant, les formations sur le risque d'anoxie et de brûlures associé à la présence et à la manipulation de l'azote liquide,
- un accès à la formation à la gestion des risques et des vigilances, notamment dans le cadre de la traçabilité et de l'identité-vigilance.

Le plan de formation inclut le personnel assurant l'entretien des locaux.

I.2.6 Hygiène et sécurité du personnel

Sans préjudice des dispositions générales relatives à l'hygiène et à la sécurité du personnel dans les établissements de santé et dans les LBM, des mesures spécifiquement

²³ Articles R. 2142-10 et R. 2142-11 du CSP

adaptées aux activités d'AMP sont élaborées afin de prévenir le risque de contamination des gamètes, des tissus germinaux 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. Elles tiennent compte de la toxicité potentielle des produits utilisés lors du bionettoyage sur les gamètes, tissus germinaux et embryons.

Au cours de la préparation et de la culture des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts, des chaussures spécifiques ou des couvre-chaussures adaptés sont utilisés. Le personnel porte des gants destinés à le protéger lors des étapes comportant un risque de contamination notamment au cours de la manipulation des liquides folliculaires et du sperme entier.

I.3 Locaux et conditions environnementales

Les locaux sont conçus et entretenus de façon à être en adéquation avec le type et le volume des activités. Ils permettent le maintien de la qualité et la sécurité des gamètes, des tissus germinaux et des embryons et répondent à des exigences relatives à la santé et la sécurité des personnes qui y travaillent.

L'organisation des locaux tient compte des circuits des personnes, des produits et des déchets et vise à éviter les contaminations et les erreurs.

Les locaux sont sécurisés au regard de la confidentialité des données et de la sécurité des gamètes, tissus germinaux et embryons conservés. Les conditions d'accès sont définies, mises à jour, validées sous la responsabilité de la PR.

Un système de secours de l'alimentation électrique permet d'assurer la continuité de fonctionnement des équipements critiques (dispositifs de culture notamment) en cas de défaillance de l'alimentation générale.

Le contrôle périodique du fonctionnement des alarmes et du report de celles-ci à une gestion centralisée est organisé sur la base d'une analyse de risques.

I.3.1 Zones d'activité

Disposition des locaux

Les locaux cliniques et biologiques du centre clinico-biologique d'AMP sont agencés dans un même lieu au sein de l'établissement de santé de façon à limiter l'exposition des gamètes, tissus germinaux et embryons à des modifications potentiellement délétères de l'environnement.

Concernant les tissus germinaux, le bloc opératoire où est organisé le prélèvement peut être situé à distance du laboratoire, voire dans un autre établissement ; dans ces situations, les modalités de transport jusqu'au laboratoire (température, délai,...) sont maîtrisées.

Certaines zones d'activité font l'objet d'une signalisation adaptée et d'un accès restreint.

Le sperme est recueilli au laboratoire dans des locaux dédiés au recueil du sperme et 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 si nécessaire.

Pour les centres clinico-biologiques d'AMP, la pièce de prélèvement ovocytaire, lorsqu'elle n'est pas installée dans le bloc opératoire, est organisée de façon à garantir la sécurité des patientes avec notamment la proximité du chariot d'urgence et des fluides fonctionnels. Le recours possible à l'intervention d'anesthésistes-réanimateurs en urgence est prévu dans une procédure.

La pièce de prélèvement ovocytaire est installée à proximité immédiate du laboratoire. À défaut, une mallette de transport thermostatée contrôlée est utilisée pour le transport des prélèvements au laboratoire.

Conditions environnementales

Au sein des centres clinico-biologiques d'AMP, le laboratoire est conçu avec des conditions environnementales contrôlées.

Un sas ventilé avec de l'air filtré donne accès aux pièces de préparation et de culture. Les différentes portes du sas ne doivent pas pouvoir être ouvertes en même temps. Une partie de ce sas est équipée d'un vestiaire avec un lavabo à distribution d'eau et de savon liquide mains libres et d'essuie-mains à usage unique. Il existe un différentiel de pression entre l'extérieur du laboratoire, le sas, les zones non classées et les zones classées du laboratoire.

Les surfaces apparentes, sols, murs et plafonds sont lisses, imperméables et sans aspérités.

Il n'y a pas de point d'eau dans les pièces de culture.

Les pièces de culture comportent un environnement d'air de classe D tel que défini dans les normes EN/ISO 14644 et 14698 aux plans particulière et microbiologique.

Classification EU GMP	ISO 14644-1	Nb maximal de particules/m ³	
		0.5µm	5µm
Classe D	ISO 8/100 000	3 520 000	29 000

Le différentiel de pression qui existe entre les salles classées et les zones non classées du laboratoire est maîtrisé de façon à obtenir un environnement d'air de classe D dans les salles classées. L'environnement est assuré par un circuit autonome de ventilation et de renouvellement d'air filtré garantissant une surpression dans les zones classées par rapport aux zones non classées. Les bouches de soufflage et les reprises d'air sont distribuées de façon à éviter la présence de zones mal ventilées. L'efficacité du système de ventilation est maîtrisée.

Un plan de surveillance des performances de la zone est mis en œuvre de façon à s'assurer de la bonne maîtrise de la propreté de l'air aux plans particulière et microbiologique. Il est élaboré à partir d'une analyse de risques et définit les exigences de performances et conditions opérationnelles, en activité simulée ou réelle. Il comporte au minimum un contrôle des pressions différentielles, le comptage des particules en suspension de l'air, les contrôles microbiologiques, le calcul des volumes et débits d'air et prévoit la périodicité des contrôles et de remplacement des filtres.

Les niveaux d'alerte et d'action tenant compte du risque encouru et des indicateurs de suivi sont clairement définis.

Les composés utilisés pour la construction et l'équipement des pièces ainsi que le mode de filtration et les filtres utilisés sont choisis en tenant compte de la toxicité connue des composés organiques volatiles sur les gamètes et les embryons.

Les centres clinico-biologiques disposent d'une période transitoire de 3 ans pour mettre en œuvre les règles portant sur les conditions environnementales. Ces règles s'appliquent d'emblée à tout nouveau centre.

I.3.2 Salles de stockage en azote

La salle de stockage en azote a des dimensions en adéquation avec le volume d'azote stocké, le nombre de récipients cryogéniques et le volume d'azote conservé en adéquation avec les abaques proposées dans le document cité en référence²⁴ ; elle est au moins égale à 20 m³ et se trouve à proximité du laboratoire.

La salle de stockage en azote est identifiée au moyen de la signalisation spécifique des dangers de l'azote liquide.

L'accès à la salle est contrôlé et réservé au seul personnel habilité.

La salle est organisée de façon à ne pas gêner l'accès aux récipients cryogéniques et à en faciliter la manipulation.

La salle est destinée au stockage de l'azote et à la conservation des gamètes, tissus germinaux et embryons et ne comporte pas de poste de travail.

L'équipement de la salle vise à limiter la formation de condensation, de givre ou de dépôt de glace au niveau des récipients cryogéniques.

La salle est équipée d'une ventilation mécanique adaptée comportant une extraction en position basse et une entrée d'air neuf. Le système fonctionne à deux vitesses de façon automatique lorsque le taux d'O₂ diminue et peut de plus être activé manuellement si nécessaire.

Un ou plusieurs appareils de mesure du taux d'oxygène conformes aux normes en vigueur à raison d'un appareil pour 50 m³ sont installés en partie basse à distance des bouches d'extraction et d'entrée d'air ; ils signalent la diminution du taux de la pièce en O₂ ; ils sont reliés à un système local d'alarme visuelle et sonore et reporté au poste de sécurité de l'établissement de santé.

Un taux d'O₂ inférieur à 19% fait évacuer les locaux immédiatement et déclencher la deuxième vitesse d'extraction de l'air. Un taux d'O₂ inférieur à 18% entraîne de plus l'arrêt de l'alimentation automatique des récipients cryogéniques lorsque des lignes de distribution sont installées.

Dès lors que le volume d'activité du centre et la réalisation d'activités spécifiques (don, préservation de la fertilité) le justifient, une ligne de distribution de l'azote liquide est installée afin de permettre le remplissage automatique des récipients cryogéniques. Dans ce cas, une commande manuelle extérieure permet de stopper l'apport d'azote.

La porte d'accès comporte un oculus ou une partie vitrée afin de permettre l'observation depuis l'extérieur en évitant toute zone aveugle.

Un affichage permanent du taux d'O₂ dans la pièce est installé à l'entrée de la pièce.

À l'intérieur de la salle, la porte est équipée d'une barre anti-panique ouvrant vers l'extérieur du local.

Un appareil respiratoire isolant signalé à l'extérieur est disposé à proximité de l'entrée. Cet appareil fait l'objet d'un contrôle régulier.

I.3.3 Zones annexes

Le vestiaire est aménagé de façon à permettre une séparation des vêtements de ville et des vêtements spécifiques utilisés à l'intérieur des zones d'activité.

Le matériel destiné à couvrir les cheveux et, le cas échéant, la barbe ainsi que les chaussures, est à disposition.

²⁴ Risques sanitaires liés à l'utilisation de l'azote liquide. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Mars 2008

Le rangement de dossiers, l'entreposage des cartons et le stockage des produits d'entretien et d'hygiène, sont organisés en dehors des zones d'activité.

Il en est de même pour les pièces dédiées au repas et au repos du personnel.

I.3.4 Hygiène et entretien

Les modalités d'entretien et d'hygiène des locaux, autant que possible définies avec le comité en charge de la lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) ou son équivalent, tiennent compte des spécificités des activités d'AMP et notamment de l'effet potentiellement toxique des produits utilisés sur les gamètes et embryons, y compris aux doses préconisées par le fabricant.

Dans les pièces de culture, un contrôle de l'environnement doit être réalisé selon le plan de surveillance de la zone élaboré à partir d'une analyse de risques mentionné au chapitre I.3.1.

Outre les contrôles particuliers, une surveillance microbiologique bactérienne et fongique est également réalisée au niveau des surfaces selon une périodicité et des procédures validées.

Que l'entretien des locaux soit assuré par un service de l'établissement ou par une entreprise extérieure, un contrat spécifique est établi sur la base d'un cahier des charges précis.

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

L'utilisation de spray est à proscrire.

I.3.5 Élimination des déchets

Le circuit d'élimination des déchets est conforme à la réglementation en vigueur concernant les déchets d'activité de soins.

I.4 Équipement et matériels

I.4.1 Dispositions générales

Les équipements et matériels utilisés dans le centre clinico-biologique d'AMP ou le laboratoire d'IA répondent aux normes de sécurité et de protection du personnel.

Ils sont adaptés au type et au volume des activités d'AMP pratiquées.

La liste et la localisation des équipements et des matériels sont tenues à jour et permettent d'identifier les matériels considérés comme « critiques » c'est-à-dire à risque d'impact sur la qualité et la sécurité des pratiques d'AMP ainsi que la traçabilité des gamètes, tissus germinaux ou des embryons.

Chaque matériel fait l'objet d'un cahier des charges établi par l'équipe du centre clinico-biologique d'AMP définissant les besoins et détaillant les spécifications fonctionnelles et techniques souhaitées. Tout changement de matériel au sein de l'établissement ou du LBM portant sur le matériel utilisé par le centre clinico-biologique d'AMP doit faire l'objet d'une validation spécifique par l'équipe d'AMP.

La réception et la mise en service des équipements et des matériels sont réalisées suivant des modes opératoires définis. L'utilisation des équipements et des matériels est conforme aux préconisations du fabricant.

Sans préjudice des exigences de la norme ISO 15189 pour le matériel du laboratoire, chaque équipement ou matériel possède son dossier spécifique, qui comporte au minimum :

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

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

Tout matériel est entretenu, vérifié, étalonné et/ou calibré selon les recommandations du constructeur.

Il existe un système de contrôle et d'enregistrement de la température pour tout matériel ayant pour objectif de maintenir une température stable et définie. Les modalités de ce contrôle sont définies.

La composition de l'atmosphère à l'intérieur des incubateurs, par contrôle de la teneur en gaz ou du pH des milieux incubés, est maîtrisée. Une procédure de surveillance du pH et/ou du/des gaz utilisé(s) est mise en place définissant les paramètres de criticité et de surveillance.

Le contrat de maintenance précise les interventions nécessaires incluant les procédures de désinfection et les pièces à changer, ainsi que le calendrier des interventions.

Après une intervention de maintenance ayant nécessité le changement d'une pièce ou toute autre intervention risquant d'impacter sur la qualité des gamètes, tissus germinaux et embryons, le matériel doit être à nouveau testé et qualifié.

Un matériel de secours est prévu pour tout équipement critique.

En cas de défaillance d'un équipement ou matériel et en l'absence de matériel de secours, un mode opératoire indique les mesures permettant d'assurer la continuité de l'activité.

Les conséquences de la défaillance matérielle sont évaluées.

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.

I.4.2 Liste du matériel

Toute structure autorisée pour le prélèvement d'ovocytes en vue d'AMP est équipée au minimum d'un échographe de haute définition et d'un matériel de prélèvement ovocytaire à usage unique.

La sonde d'échographie est stérilisée et/ou protégée selon une procédure validée.

Un système maintient les liquides folliculaires prélevés à la température définie jusqu'à leur traitement au laboratoire.

Le biologiste met en place un contrôle de la température dont les paramètres de criticité et de surveillance sont définis en fonction de l'organisation du laboratoire et des lieux de prélèvement ovocytaire et de transfert embryonnaire.

Pour la préparation de spermatozoïdes :

- un poste de sécurité microbiologique en accord avec la réglementation en vigueur,
- une centrifugeuse équipée de nacelles étanches répondant aux normes en vigueur,

- un microscope droit,
- un incubateur.

Pour la préparation de spermatozoïdes issus d'un prélèvement chirurgical :

- un microscope à disposition du bloc opératoire ou à proximité de celui-ci,
- un matériel de transport permettant le maintien à la température souhaitée des prélèvements jusqu'au laboratoire.

Pour la fécondation *in vitro* sans micro-injection (FIV), outre le matériel précédent :

- une hotte à flux laminaire ou tout autre système équivalent permettant une qualité de l'air sous enceinte de classe A₂,
- un microscope inversé avec platine chauffante ou enceinte thermostatée permettant le maintien des prélèvements à la température définie,
- un stéréo microscope équipé d'une platine chauffante thermostatée permettant le maintien des prélèvements à la température définie,
- deux incubateurs à CO₂ au minimum ou tout autre dispositif adéquat à la culture des gamètes et embryons. Le nombre d'incubateurs est adapté au volume d'activité afin de limiter les ouvertures répétées des portes. Bien qu'installés à l'extérieur du laboratoire, la nature et la qualité des gaz utilisés pour alimenter les incubateurs répondent à un cahier des charges précis. Les incubateurs sont équipés de systèmes de contrôles de la température en continu reliés à une alarme reportée.

Pour la fécondation *in vitro* avec micro-injection (ICSI), outre le matériel précédent :

- un dispositif de micromanipulation venant équiper un microscope inversé avec platine chauffante.

Pour des raisons techniques, le maintien du poste ICSI sous hotte à flux laminaire n'est pas obligatoire dans la mesure où l'environnement est maîtrisé.

Pour la congélation et la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, outre le matériel décrit ci-dessus pour la FIV :

- un appareil permettant le conditionnement automatique des spermatozoïdes en paillettes en cas de volume important d'activité de don ou d'autoconservation de spermatozoïdes,
- une soudeuse de paillette,
- un appareil de descente en température relié ou non à une bonbonne auto-pressurisée en cas de congélation lente,
- des cuves de stockage des paillettes.

Le poste de vitrification peut être installé au sein du laboratoire. Il est aménagé de manière à assurer la sécurité du personnel en tenant compte de la disposition des locaux et du positionnement des équipements de sécurité.

Tenant compte du volume d'activité du centre, des conteneurs de grand volume sont privilégiés lors de l'acquisition de nouvelles cuves de stockage en azote liquide afin d'éviter de multiplier des cuves de petit volume.

Les cuves de stockage sont équipées d'alarmes de niveau reportées à un poste de gestion centralisée.

Une procédure définit les modalités de réalisation et d'enregistrement des contrôles, le niveau d'alerte et les actions à mener en fonction des différentes situations possibles. Cette procédure est connue du personnel concerné et fait l'objet de tests périodiques.

La mise en service et la qualification de toute nouvelle cuve suivent une procédure rigoureuse respectant les spécifications du fabricant.

Le remplissage des cuves, qu'il soit manuel ou automatique, suit une procédure rigoureuse. Le remplissage manuel est enregistré et tracé.

Les centres disposent d'une période transitoire de 3 ans pour se mettre en conformité notamment au regard des règles applicables aux conteneurs d'azote liquide.

I.4.3 Hygiène et entretien

Les équipements et les matériels sont entretenus conformément aux instructions du constructeur et des fabricants. Un mode opératoire décrit précisément les modalités d'entretien pour chaque zone critique du centre clinico-biologique d'AMP. Les interventions d'entretien sont systématiquement tracées.

L'ensemble du petit matériel en contact avec les gamètes et les embryons est stérile et à usage unique et, chaque fois que possible, marqué CE en tant que dispositif médical.

Chaque consommable est choisi selon un cahier des charges tenant compte, quand cela est pertinent, des informations disponibles sur la toxicité potentielle sur les gamètes, les tissus germinaux ou les embryons.

Lorsqu'il est fourni non stérile, il est stérilisé selon une procédure conforme à la réglementation en vigueur et tenant compte des potentielles toxicités sur les gamètes, tissus germinaux et embryons.

Les produits d'entretien utilisés sont choisis parmi ceux ne présentant pas de toxicité connue sur les gamètes, les tissus germinaux ou les embryons aux doses employées.

I.4.4 Solutions et milieux de culture

Les milieux de culture et les solutions entrant en contact avec les gamètes, les tissus germinaux et les embryons relèvent le plus souvent du statut de dispositif médical et sont marqués CE.

Les procédures de réception et d'utilisation des milieux de culture et des solutions entrant en contact avec les gamètes, les tissus germinaux et les embryons sont conformes aux spécifications du fabricant. Le reconditionnement des produits est à éviter, notamment en choisissant chaque fois que cela est possible, des conditionnements du fournisseur de volumes adaptés à l'utilisation.

Pour chaque tentative, la traçabilité des lots utilisés est assurée et notamment la date de réception au laboratoire et celle de la 1ère utilisation.

I.4.5 Transport et étiquetage

Le déplacement des gamètes, des tissus germinaux et des embryons suit une procédure écrite et validée. Le matériel de transport est adapté aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons, notamment aux contraintes de stabilité thermique ainsi qu'aux conditions et à la durée du déplacement.

L'utilisation d'un conteneur de transport en vapeur d'azote avec absorption de l'azote liquide en paroi poreuse permet de limiter les risques en cas de chute, de projections ou d'évaporation.

L'utilisation de bouteilles "thermos" est interdite.

Il existe une procédure écrite et validée précisant les mentions devant figurer sur l'étiquetage des gamètes, des tissus germinaux et des embryons qui doivent être déplacés, que ce déplacement soit organisé au sein du pays ou vers un autre pays, ainsi que les éléments devant figurer sur le document de traçabilité qui accompagne ce déplacement.

L'étiquetage comporte les mentions suivantes :

- gamètes, tissus germinaux ou embryons,
- fragile,
- ne pas irradier,
- identification, accord écrit de l'établissement de départ et coordonnées d'une personne contact dans cet établissement,
- identification, accord écrit de l'établissement de destination et coordonnées d'une personne contact dans cet établissement,
- date et heure de départ,
- risque biologique, le cas échéant,
- le cas échéant, "pour usage autologue".

Le document de traçabilité mentionne :

- la nature et la dénomination des gamètes, tissus germinaux et embryons,
- la date de recueil ou de prélèvement des gamètes ou tissus germinaux,
- les résultats des tests de sécurité sanitaire,
- la description des procédés mis en œuvre en matière de recueil, prélèvement, préparation et conservation des gamètes ou des tissus germinaux ou en matière de préparation, conservation et mise à disposition des embryons,
- des éléments d'identification du couple ou de la personne concernée
- du code européen unique s'il s'agit d'un don,
- les conditions de conservation en température durant le transport ainsi que des recommandations en matière de déconditionnement,
- 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 intervenu pendant le transport ainsi que les personnes à contacter en cas d'incident.

Le déplacement de gamètes, de tissus germinaux et d'embryons dans un autre pays est soumis à une autorisation délivrée par l'Agence de la biomédecine. La décision d'autorisation est susceptible d'être vérifiée au passage de frontière et est par conséquent associée au document de traçabilité.

À l'arrivée, l'intégrité du matériel de transport, les informations portées sur l'étiquetage et le document de traçabilité sont vérifiées.

Un exemplaire du document de traçabilité complété et signé est conservé par le destinataire et une copie est adressée à l'expéditeur.

II. Dispositions communes à la prise en charge des patients en 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 leur permettant de participer à la proposition de prise en charge envisagée et de prendre les décisions qui les concernent²⁵. Cette information sera précisée et complétée si besoin au cours des différentes étapes.

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 leurs questions.

Il est fait appel si nécessaire à un interprète.

Les procédés et techniques d'AMP proposés sont présentés avec :

- les taux de réussite en termes de taux de naissance, notamment en fonction de l'âge,
- la pénibilité et les contraintes d'ordre organisationnel, financier, physique et/ou psychologique qu'ils peuvent entraîner,
- les risques de grossesses multiples et de complications obstétricales,
- les risques à court, moyen et long terme pour la santé des personnes qui ont recours à l'AMP, ainsi que l'état des connaissances concernant la santé des enfants nés.

Une information est donnée sur l'existence et le fonctionnement du dispositif d'AMP vigilance.

Le couple est informé des dispositions de la loi encadrant l'accès à l'AMP et des modalités de prise en charge par l'assurance maladie en incluant notamment la limite liée à l'âge. Il est précisé que cette limite s'applique également à la réutilisation de gamètes, tissus germinaux et embryons conservés.

A tout moment de la prise en charge, l'évaluation de la balance bénéfices/risques peut conduire à interrompre cette prise en charge. Les couples sont informés de cette possibilité dès les premiers entretiens.

Le praticien informe les deux membres du couple que des données à caractère personnel portant sur la tentative d'AMP sont transmises à l'Agence de la biomédecine avec leur consentement et leur rappelle leurs droits en la matière conformément aux règles en vigueur²⁶. A défaut de consentement, seules des informations anonymisées sont transmises. Le couple est également informé que les données peuvent être utilisées dans le cadre d'études épidémiologiques. Le praticien leur remet une note d'information portant sur ces questions, mise à disposition par l'Agence de la biomédecine.

Le couple est également informé des probabilités de conception naturelle dans l'attente d'une tentative d'AMP et des alternatives (AMP avec tiers donneur, accueil d'embryons ou encore adoption).

La remise de brochures d'information vient compléter les informations délivrées par oral.

²⁵ Article L. 2141-10

²⁶ Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers, à l'informatique et aux libertés, modifiée et dispositions du règlement européen 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel : Les personnes concernées disposent d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, d'opposition, de retrait du consentement, et du droit d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL).

Le couple se voit préciser qu'il existe des associations d'usagers spécialisées dans le domaine susceptibles de l'accompagner dans sa démarche.

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

La demande de recours à l'AMP est confirmée par écrit par les deux membres du couple après un délai de réflexion d'un mois²⁷.

II.2 Indications

Une investigation clinico-biologique est réalisée préalablement à l'AMP. Elle vise à rechercher et à évaluer les causes de l'infertilité du couple. Elle permet d'évaluer la balance bénéfice-risque d'une prise en charge en AMP pour les personnes concernées.

Elle comprend au minimum, après anamnèse à la recherche de facteurs de risque spécifique, les examens suivants :

- examen clinique le cas échéant des deux membres du couple,
- exploration du cycle et du statut ovarien,
- exploration utérine ou utéro-tubaire selon les cas,
- spermogramme, spermocytogramme et spermoculture et test de migration-survie des spermatozoïdes si approprié,
- tests de sécurité sanitaire des deux membres du couple.

Cette investigation est complétée en fonction des contextes clinique et biologique.

L'équipe pluridisciplinaire fait appel, si nécessaire, à d'autres spécialistes, notamment à un médecin qualifié en psychiatrie ou à un psychologue.

Les critères de prise en charge clinique et biologique sont définis et revus régulièrement par l'équipe prenant en compte l'état des connaissances et des recommandations disponibles dans ce domaine. Ils servent de référence pour l'appréciation de chaque dossier et la mise en œuvre de chaque tentative.

Selon les situations, les dossiers sont discutés au sein de l'équipe pluridisciplinaire en présence de spécialistes dont les compétences sont utiles à la prise en charge chaque fois que nécessaire.

Dans les laboratoires d'IA, 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.

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 de chaque membre du couple, la durée d'infertilité et les éventuels facteurs de risques de la stimulation ovarienne ou de la grossesse.

À l'issue de ce bilan, les patients sont informés des résultats des examens, des causes éventuelles 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 avec le couple.

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

²⁷ Article L.2141-10 du CSP

thérapeutiques possibles, et dans la mesure où les textes régissant l'AMP prévoient un délai de réflexion supplémentaire lorsque l'équipe le considère nécessaire²⁸. Les raisons en sont expliquées aux personnes concernées.

II.3 Tests de sécurité sanitaire

II.3.1 AMP intraconjugale

La recherche des marqueurs biologiques pour 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) (anticorps anti-HCV) et pour l'agent de la syphilis est effectuée chez les deux membres du couple dans les 3 mois précédant la première tentative d'AMP.

La recherche est répétée ultérieurement chaque fois que le délai entre la tentative d'AMP et le dernier examen est supérieur à douze mois.

La recherche est répétée lorsqu'un risque de contamination intercurrente (entre deux tentatives par exemple) apparaît lors des différents entretiens des personnes concernées avec l'équipe médicale.

En cas de positivité de l'un des marqueurs, des examens supplémentaires et l'avis d'un expert du domaine concerné peuvent être nécessaires.

Pour la syphilis, si les résultats des examens sont en faveur d'une infection évolutive, l'AMP est précédée d'un traitement spécifique.

La détection des IgG spécifiques de la rubéole est requise lorsqu'aucune preuve écrite d'une immunité acquise contre la rubéole n'est disponible. En l'absence d'IgG, une vaccination antirubéolique est proposée à la femme au moins deux mois avant toute tentative d'AMP. Cette règle n'est pas applicable aux situations où, malgré deux vaccinations antérieures documentées, les IgG restent indétectables.

En cas de sérologie VHB positive, en présence d'antigène HBs confirmée, il est nécessaire de recourir à un circuit spécifique d'AMP en contexte viral (Cf. chapitre III). En revanche, en présence d'anticorps anti-HBc associés à des anticorps anti-HBs, il n'est pas nécessaire de recourir à ce circuit spécifique. Devant des anticorps anti-HBc isolés, la recherche de l'ADN du VHB est effectuée. En présence d'ADN du VHB, le recours à un circuit spécifique d'AMP en contexte viral est nécessaire.

En cas de sérologie VHC positive, la recherche de l'ARN du VHC est effectuée. En présence d'ARN du VHC, le recours à un circuit spécifique d'AMP en contexte viral est nécessaire. En l'absence d'ARN du VHC détectable dans le sang, à au moins deux reprises en dehors de tout traitement antiviral ou six mois après l'arrêt du traitement antirétroviral, il n'est pas nécessaire de recourir à un circuit spécifique d'AMP en contexte viral.

Des examens supplémentaires sont éventuellement réalisés en cas d'exposition particulière à un risque infectieux spécifique comme par exemple :

- recherche d'anticorps anti-HTLV1 pour les personnes vivant dans des régions à forte incidence du virus de la maladie *Human T cell leukemia/lymphoma* ou originaires de ces régions ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions
- recherches spécifiques liées à un séjour en contexte épidémique (Zika ...) ou liées à un épisode viral dans les mois précédant l'AMP, certains virus pouvant persister dans le sperme à distance de l'épisode aigu.

²⁸ Article L. 2141-10 du CSP

Il peut être nécessaire de consulter le centre national de référence des pathologies concernées et, de suivre les recommandations liées à un contexte épidémique particulier lorsque l'Agence de la biomédecine en a élaborées.

II.3.2 Autoconservation de gamètes et tissus germinaux

La recherche des marqueurs biologiques pour 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) (anticorps anti-HCV) et pour l'agent de la syphilis est effectuée chez la personne concernée dans les 3 mois précédant la conservation.

La recherche est répétée ultérieurement chaque fois que le délai entre la conservation et le dernier examen est supérieur à douze mois.

En cas de positivité de l'un des marqueurs, des examens supplémentaires et l'avis d'un expert du domaine concerné peuvent être nécessaires. Les règles mentionnées au chapitre II.3.1 s'appliquent.

Pour la syphilis, si les résultats des examens sont en faveur d'une infection évolutive, la conservation est précédée d'un traitement spécifique.

En cas d'autoconservation de sperme « en urgence », le statut sérologique du patient, datant de moins de 3 mois, est connu (VIH1/VIH2, VHC, VHB, Syphilis) avant la préparation et le conditionnement du sperme au laboratoire. À défaut, la recherche des marqueurs d'infection est réalisée en urgence.

Si les tests ne peuvent être réalisés en urgence, le recours à un circuit spécifique d'AMP en contexte viral est utilisé. À défaut, le recours à un circuit spécifique pour la manipulation et la conservation des gamètes est organisé.

II.3.3 AMP avec don

Les tests de sécurité sanitaire des couples receveurs bénéficiant d'une AMP avec don de gamètes ou d'un accueil d'embryons sont ceux pratiqués dans le cadre de l'AMP intraconjugale figurant au chapitre II.3.1.

II.4 Dossier médical commun du couple

Ce chapitre ne s'applique pas aux donneurs de gamètes.

Y compris lorsqu'il s'agit de préparation de sperme en vue d'insémination, le praticien biologiste dispose d'un dossier médical avec les éléments utiles de la prise en charge du couple.

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 (cf. point (a) infra),
- les éléments cliniques et biologiques communs à toute AMP (cf. point (b)),
- les comptes rendus des AMP antérieures et leurs résultats,
- les éléments cliniques et biologiques spécifiques de chaque AMP (IA cf. point (c), FIV cf. point (d)),
- le double des comptes rendus des tentatives remis aux patients,
- tout élément relatif à la survenue d'un incident ou effet indésirable (dans le cadre du dispositif de vigilance relatif à l'AMP).

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

- la photocopie d'un document officiel portant une photographie de chaque membre du couple,
- tout document apportant les éléments en faveur de la réalité de la vie commune,
- le consentement écrit de l'homme et la femme formant le 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, qui comprend également leur engagement à informer l'équipe pluridisciplinaire, au cours de la prise en charge, de toute modification concernant leur situation familiale et leur lieu de résidence.

(b) Les éléments cliniques et biologiques communs à toute AMP sont :

- les résultats de chaque concertation clinico-biologique concernant le couple, 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.

(c) 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 conservé,
- la date et l'heure du recueil de sperme, de sa préparation et de l'insémination,
- les paramètres du sperme utilisé et le nombre estimé de spermatozoïdes à mobilité progressive inséminés.

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

- le compte rendu du prélèvement,
- 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 prélèvement 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 conservation,
- la date du transfert et le nombre d'embryons transférés,
- la date de conservation et le nombre d'embryons conservés.

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*,
- le cas échéant le nombre d'ovocytes cryoconservés,
- les éventuelles techniques particulières,
- le nombre total d'embryons obtenus, transférés et conservés en cas de fécondation *in vitro*,
- tout autre élément jugé utile pour la poursuite de la prise en charge.

II.5 Coordination clinicien/biologiste

La collaboration entre le clinicien et le biologiste est impérative, établie dès la réalisation du bilan du couple, qu'il s'agisse d'une équipe clinico-biologique constituée au sein d'un centre clinico-biologique ou de cliniciens participant à la prise en charge de couples en vue d'AMP.

Les modalités de cette collaboration sont décrites dans le règlement intérieur ainsi que dans le contrat d'engagement visé au chapitre I signé entre les cliniciens partenaires et le laboratoire.

Des réunions périodiques clinico-biologiques sont notamment organisées avec les cliniciens. Ces réunions font l'objet d'un compte-rendu.

Le biologiste intervient dans la proposition thérapeutique. Pour cela, les cliniciens et biologistes s'informent mutuellement des résultats du bilan et de toute information utile sur la prise en charge ainsi que des résultats des tentatives, du déroulement de la grossesse et de l'état de santé de l'enfant à la naissance.

II.6 Stimulation ovarienne

En ce qui concerne les inséminations, le praticien respecte les règles de bonnes pratiques de stimulation ovarienne en vigueur visant notamment à un recrutement pauci folliculaire²⁹. Le praticien biologiste n'assure la préparation du sperme qu'à condition de disposer des informations nécessaires à la prise en charge. Il peut notamment surseoir à l'insémination si le nombre de follicules pré-ovulatoires matures mis en évidence lors de la surveillance de l'induction d'ovulation fait craindre la survenue de grossesse multiple. Il en avertit alors le médecin prescripteur. Dans ces situations, des informations sont délivrées au couple sur le risque de grossesse multiple en conception naturelle au cours de ce cycle.

Dans les situations où la patiente stimulée en vue de fécondation *in vitro* présente un risque de développer un syndrome d'hyperstimulation sévère, différentes stratégies peuvent être envisagées incluant le report de la mise en fécondation (cryoconservation de l'ensemble des ovocytes matures) ou du transfert (cryoconservation des embryons).

II.7 Transfert embryonnaire

Les modalités du transfert s'appuient sur les données cliniques de la patiente et l'évaluation préalable des possibilités de transfert.

L'examen des embryons se fait selon une procédure précise et porte sur des critères précis de cinétique de développement et de morphologie. Le choix des embryons à transférer et du jour du transfert est expliqué au couple.

²⁹ Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne

Abordé en amont de la tentative, le nombre d'embryons à transférer est de nouveau 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.

Tenant compte des risques de grossesse multiples et des complications inhérentes à celles-ci, le transfert mono-embryonnaire est à privilégier chaque fois que l'âge de la femme et la qualité des embryons le permettent.

Au-delà de deux embryons transférés, les raisons sont justifiées dans le dossier médical du couple et le couple est clairement informé des risques liés aux grossesses multiples.

II.8 Conservation des embryons

En cas de refus de toute conservation embryonnaire par le couple, les différentes stratégies pouvant être mises en œuvre sont discutées avec le couple prenant en compte les contraintes, les risques et les résultats escomptés. Parmi ces stratégies figurent la stimulation pauci-folliculaire, la vitrification ovocytaire d'une partie des ovocytes matures obtenus et/ou la mise en fécondation d'un nombre limité d'ovocytes, en fonction du nombre d'embryons que l'on souhaite transférer.

Un nouveau cycle de fécondation *in vitro* ne peut être débuté tant que le couple dispose d'embryons conservés provenant d'une fécondation *in vitro* antérieure, sauf si un problème de qualité affecte ces embryons³⁰. Dans ce dernier cas, le couple exprime par écrit son souhait de renoncer à son projet parental concernant ces embryons.

Les embryons présentant un taux élevé de fragmentation ou un important retard de développement peuvent ne pas être conservés.

Tous les couples pour lesquels des embryons sont conservés sont interrogés annuellement sur le maintien de leur projet parental et, le cas échéant, sur le devenir des embryons. En cas de non-réponse à un premier courrier, il est nécessaire de renouveler l'interrogation du couple, notamment au moyen d'une lettre recommandée avec demande d'avis de réception après avoir vérifié les adresses disponibles dans les différents dossiers du couple au sein de l'établissement. Après deux courriers sans réponse ou retournés au centre d'AMP avec la mention « n'habite pas à l'adresse indiquée », le praticien peut mettre fin à la conservation des embryons si ceux-ci sont conservés depuis plus de cinq ans.

II.9 Prélèvement chirurgical de spermatozoïdes

En cas de prélèvement 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 prélèvement ovocytaire, les spermatozoïdes surnuméraires sont conservés.

II.10 Autoconservation des gamètes en cours de prise en charge en AMP

Certaines situations rencontrées en cours de prise en charge en AMP peuvent conduire à conserver des ovocytes pour une mise en fécondation différée :

- échec de recueil ou de prélèvement de spermatozoïdes le jour du prélèvement ovocytaire,

³⁰ Article L. 2141-3 du CSP

- refus de la conservation des embryons par le couple,
- risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère,
- toute affection intercurrente faisant surseoir à la mise en fécondation et au transfert embryonnaire.

Selon les situations, la conservation peut concerner toute la cohorte ovocytaire ou une partie de cette cohorte.

La conservation de spermatozoïdes est envisagée dans différentes situations. Citons notamment :

- le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes, en vue d'une tentative d'ICSI différée ou synchrone mais avec des spermatozoïdes en excès,
- le risque d'un échec de recueil de sperme,
- le risque d'une azoospermie le jour de la tentative dans le contexte d'une cryptozoospermie,
- l'existence d'une infection virale,
- toute autre situation médicale ou non médicale intervenant en cours de prise en charge du couple en AMP (contraintes professionnelles attestées, réquisitions (police, armée...)).

Une information claire est délivrée au couple sur

- les modalités, les risques et les contraintes ainsi que sur les taux de succès lors de la réutilisation des gamètes conservés,
- la réglementation en vigueur concernant les conditions de réutilisation des gamètes conservés en AMP ainsi que le devenir des gamètes en cas de décès, d'arrêt du projet parental ou de dépassement de l'âge de procréer. La personne est informée de la nécessité de répondre aux relances annuelles qui lui sont adressées par le centre qui conserve les gamètes ainsi que de signaler sans retard tout changement de situation ou d'adresse³¹.

Après avoir été pleinement informée, la personne signe un consentement à la conservation des gamètes³².

La conservation des gamètes étant réalisée en cours de prise en charge en AMP, les tests de sécurité sanitaire figurant au chapitre II.3.2 ont été effectués. Un résultat inattendu faisant suspecter une infection active qui n'était pas connue ou l'impossibilité de réaliser les tests fait récuser l'autoconservation.

Ces autoconservations ne sont, a priori, pas destinées à être poursuivies sur du long terme mais sont réalisées au cours d'une prise en charge en AMP programmée. Néanmoins la proposition d'autoconservation prend en compte l'âge de la personne concernée. Le centre qui conserve les gamètes interroge chaque année la personne concernée sur son souhait de poursuivre la conservation. La personne peut renoncer à la conservation pour elle-même en consentant soit :

- au don de gamètes,
- au don pour la recherche,
- à l'arrêt de la conservation.

³¹ Article R. 2141-17 I du CSP

³² Article R. 2141-17 II du CSP

Le consentement initial est exprimé dans la réponse à la lettre adressée par le centre ; il nécessite d'être confirmé par écrit après un délai de réflexion d'au moins 3 mois après le consentement initial. Ce consentement est révocable à tout moment jusqu'à l'utilisation ou l'arrêt de conservation des gamètes.

Dans certaines situations, le souhait de la personne d'orienter vers le don les gamètes conservés n'est pas envisageable au regard des critères retenus pour la qualification des donneurs de gamètes. La personne en est informée et est invitée à faire un autre choix.

Lorsque la personne consent à ce que les gamètes conservés fassent l'objet d'un don, le centre, dans le cas où il n'est pas autorisé pour cette activité, transfère les gamètes à un centre spécifiquement autorisé pour le don d'ovocytes ou de spermatozoïdes. Il transmet également les documents nécessaires à la réalisation du don. L'anonymisation du dossier du donneur ainsi que l'attribution du code européen unique sont assurées par le centre autorisé pour le don.

Le centre met fin à la conservation des gamètes :

- en cas de décès de la personne,
- si la personne concernée n'est plus en âge de procréer³³.

Certaines situations d'autoconservation en cours de prise en charge en AMP conduisent à conserver les gamètes sur un plus long terme. Ces situations doivent conduire au transfert des gamètes conservés dans un centre spécifiquement autorisé pour la préservation de la fertilité si le centre initial ne l'est pas.

III. Dispositions spécifiques à l'AMP en contexte viral

III.1 Généralités

Les dispositions de ce chapitre fixent les règles de prise en charge en AMP de patients infectés par le VIH, VHC ou VHB ; elles tiennent compte de l'état des connaissances concernant ces virus et visent à minimiser les risques de contamination des personnes et de l'enfant à naître, des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, ainsi que du personnel en charge de la réalisation des actes d'AMP.

Elles peuvent également, selon les situations, concerner tout autre agent pathogène susceptible de comporter un risque de contamination croisée des gamètes, des tissus germinaux ou des embryons.

Sans préjudice des dispositions applicables aux recherches impliquant la personne humaine³⁴ et aux techniques d'AMP³⁵, et compte tenu du contexte très évolutif des connaissances dans le domaine des infections virales, les professionnels peuvent prendre en compte les nouvelles technologies à condition qu'elles aient fait l'objet d'une évaluation et qu'elles procurent un niveau d'efficacité et de sécurité au moins équivalent à celles qui sont autorisées.

Le couple ou la personne concerné(e) est informé(e) de l'état des connaissances sur les différentes possibilités de procréation adaptées à sa situation, avec leurs intérêts et leurs limites, ainsi que de l'importance d'éviter tout risque de contamination pendant la prise en charge³⁶.

Sans préjudice des autres dispositions réglementaires en vigueur, les établissements ou laboratoires qui souhaitent développer une activité d'AMP en contexte viral en informent l'Agence de la biomédecine ainsi que l'ARS concernée.

³³ Article R.2141-17 III du CSP

³⁴ Article L. 2151-5 V du CSP

³⁵ Article L. 2141-1 du CSP

³⁶ Article L. 2141-10 du CSP

Lorsqu'une personne au sein d'un couple sollicitant une AMP ou une personne nécessitant une préservation de la fertilité présente une infection virale à VIH, VHC ou VHB, la prise en charge se fait selon un circuit spécifique.

Un circuit spécifique à risque viral est organisé afin d'éviter tout risque de contamination pour le couple et l'enfant et tout risque de contamination croisée. Il comprend, selon les situations, le recours à du matériel et des locaux spécifiques et à des procédures et modes opératoires spécifiques.

Pour assurer la prise en charge adaptée de ces patients en AMP, une équipe pluridisciplinaire spécifique est constituée, composée de spécialistes de l'AMP, de microbiologiste (virologue), de médecin spécialiste des infections virales concernées (infectiologue, hépatologue,...), de psychiatre ou psychologue, d'obstétricien ou de tout autre spécialiste et d'un assistant de service social.

Le médecin référent du patient pour son infection virale ainsi que son médecin traitant quand cela est jugé nécessaire sont associés à la réflexion de l'équipe sur sa prise en charge en AMP du patient.

Une formation spécifique au risque viral est délivrée au personnel impliqué dans le circuit afin de permettre leur habilitation.

Un laboratoire ou une pièce spécifique dans le laboratoire est affecté(e) à cette activité, avec postes de travail dédiés et personnel habilité de façon à organiser un circuit séparé dans l'espace pour la préparation des gamètes et des tissus germinaux, la mise en fécondation et la culture des gamètes et des embryons.

L'équipement spécifique comporte notamment une centrifugeuse à nacelles étanches et un poste de sécurité microbiologique de type II ou équivalent.

Des procédures spécifiques et validées visant à réduire les risques de contamination du conjoint, de l'enfant à naître et du personnel sont rédigées. Elles tiennent compte de la sensibilité des ovocytes et des embryons aux substances toxiques.

Les modalités de conditionnement des spermatozoïdes ou des liquides folliculaires permettent d'éviter tout risque de contamination environnementale depuis leur obtention jusqu'à leur entrée dans le laboratoire.

Un seul échantillon est présent sous la hotte pour l'ensemble des étapes de la préparation de cet échantillon.

Des cuves spécifiques sont dédiées à la conservation des paillettes lorsque les gamètes n'ont pas été préparés à l'aide d'une technique visant à réduire le risque viral (préparation des spermatozoïdes sur gradient, par exemple).

Un bionettoyage de la hotte et du matériel est réalisé après chaque préparation d'un échantillon.

III.2 Modalités de prise en charge en contexte VIH

Conformément aux recommandations en vigueur, le patient infecté par le VIH est traité et suivi pour son infection pendant toute la durée de la prise en charge en AMP. Ce suivi est vérifié par l'équipe médicale.

En cas de pathologie grave concomitante, la prise en charge en AMP est discutée en tenant compte des perspectives de guérison ou de stabilisation de la pathologie.

L'équipe pluridisciplinaire s'assure que l'infection VIH est contrôlée au vu du taux de CD4 (supérieur à 200/mm³ sauf exception médicalement justifiée) et de la charge virale plasmatique indétectable, mesurés par deux bilans successifs, autant que possible espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP. Pour une prise en charge en préservation

de la fertilité d'un patient présentant une infection VIH connue, un contrôle dans les jours qui précèdent la conservation est acceptable.

Ultérieurement, la valeur de la charge virale est vérifiée au moins tous les 3 mois pendant toute la durée de la prise en charge.

Dans les cas exceptionnels où l'infection n'est pas traitée ou que la charge virale, bien que stable et contrôlée, ne soit pas strictement indétectable, la prise en charge en AMP est discutée par l'équipe pluridisciplinaire au cas par cas.

Si la femme est infectée par le VIH, une prise en charge préconceptionnelle adaptée à l'infection virale est organisée avant la mise en œuvre de l'AMP.

Les ovocytes prélevés au sein des liquides folliculaires font l'objet de plusieurs lavages ajoutés aux procédures habituelles des étapes de réalisation d'une fécondation *in vitro*.

Dans la mesure où la charge virale plasmatique est indétectable, la recherche d'ARN VIH dans les liquides folliculaires ou dans les milieux de lavage n'est pas requise.

Lorsque l'homme est infecté par le VIH, la préparation du sperme en vue de l'AMP est effectuée en utilisant au minimum un gradient de densité, afin d'isoler une fraction finale de spermatozoïdes en vue de l'AMP.

Lorsque l'efficacité du traitement antirétroviral est démontrée par le suivi immunovirologique avec notamment une charge virale plasmatique indétectable à deux reprises dans les 6 mois précédents, la recherche de l'ARN VIH dans le liquide séminal et la fraction finale n'est pas requise. La fraction finale de spermatozoïdes peut être utilisée sans étape de congélation préalable. Si la congélation de la fraction finale de spermatozoïdes est indiquée, le recours à une cuve dédiée pour la conservation des paillettes n'est pas requis.

Dans certaines situations spécifiques dans lesquelles il existe une infection uro-génitale et/ou une leucospermie significative ou lorsque le patient n'a pas de traitement antirétroviral pour le VIH, la recherche de l'ARN VIH dans le liquide séminal et éventuellement dans la fraction finale des spermatozoïdes est nécessaire. Dans ces situations, la fraction finale de spermatozoïdes est congelée dans une cuve dédiée au risque viral dans l'attente des résultats de la recherche dans le liquide séminal. Si le nombre de copies d'ARN VIH dans le plasma séminal est :

- supérieur à 5 log copies par ml, les paillettes préparées à partir de l'échantillon ne pourront pas être utilisées en AMP dans l'état actuel des connaissances,
- positif mais inférieur à 5 log copies par ml, une recherche de l'ARN VIH est réalisée dans la fraction finale de spermatozoïdes isolés ; cette recherche doit être négative pour que les paillettes puissent être utilisées pour une AMP.

L'utilisation des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement chez un homme infecté par le VIH est possible si la charge virale sanguine est indétectable environ 6 mois avant et dans le mois qui précède le prélèvement. La préparation des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement doit permettre de séparer les gamètes du milieu dans lequel ils sont recueillis initialement et dans lequel du matériel viral peut être présent, et aboutir à leur remise en suspension dans un milieu sans présence virale détectable. L'absence de virus dans le milieu est vérifiée sur un échantillon représentatif de la préparation spermatique obtenue, au moyen de techniques virologiques validées au plan scientifique. Dans l'état actuel des techniques et selon la quantité de spermatozoïdes disponible, la préparation peut inclure une préparation sur gradient suivi d'un lavage.

Dans les cas exceptionnels où le patient n'est pas traité et a en outre une charge virale VIH1 plasmatique indétectable, des investigations virologiques complémentaires sont nécessaires.

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, une sérologie VIH est effectuée au plus tôt dans les quinze jours qui précèdent la tentative d'AMP.

Une sérologie VIH est effectuée un mois et trois mois après la tentative d'AMP chez la conjointe d'un homme infecté par le VIH.

III.3 Modalités de prise en charge en contexte VHC, VHB et autres virus

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 l'absence de recul sur les nouveaux traitements de l'hépatite C et de leur toxicité potentielle, l'AMP est envisagée au plus tôt 6 mois après l'arrêt du traitement.

Lorsque 6 mois après l'arrêt du traitement, le patient est déclaré guéri sur la base de deux prélèvements à 3 mois d'intervalle, la prise en charge peut se faire hors du circuit d'AMP en contexte viral dans la mesure où il n'existe pas de facteurs de risque de recontamination.

Dans certaines situations particulières liées notamment à l'âge du patient ou de son conjoint, la conservation des gamètes avant le début des traitements en recourant à une technique permettant de maîtriser le risque viral est envisageable.

Lorsque l'homme est virémique pour le VHC, la préparation du sperme en vue de l'AMP est effectuée en utilisant au minimum un gradient de densité suivi d'un lavage, afin d'isoler une fraction finale de spermatozoïdes en vue de l'AMP.

La recherche de l'ARN dans le liquide séminal et la fraction finale n'est pas requise et la fraction finale de spermatozoïdes peut être utilisée sans étape de congélation préalable.

Si la congélation de la fraction finale de spermatozoïdes est toutefois indiquée, le recours à une cuve dédiée pour la conservation des paillettes n'est pas requis.

Lorsque la femme est virémique pour le VHC, les ovocytes prélevés au sein des liquides folliculaires font l'objet de plusieurs lavages ajoutés aux procédures habituelles des étapes de réalisation d'une fécondation *in vitro*. La recherche d'ARN VHC dans les liquides folliculaires ou dans les milieux de lavage n'est pas requise.

De même, en ce qui concerne l'infection par VHB (antigène HBs positif ou anticorps anti HBc isolé positif avec ADN VHB sérique positif), l'avis d'un spécialiste en hépatologie avec une évaluation objective de l'état hépatique datant de moins d'un an est requis avant d'envisager la prise en charge en AMP. L'avis du spécialiste porte également sur l'adaptation du traitement afin de tenir compte des toxicités potentielles connues des traitements sur la grossesse. Lorsqu'après l'arrêt du traitement, le patient est déclaré guéri notamment devant l'apparition d'anticorps anti HBs avec disparition de l'Antigène HBs, la prise en charge peut se faire hors du circuit d'AMP en contexte viral.

Une sérologie d'hépatite delta (HVD) est systématique en cas d'antigène HBs positif. L'avis d'un spécialiste est requis.

L'utilisation des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement chez un homme infecté par le VHC et/ou le VHB, est possible. Les spermatozoïdes sont préparés selon la technique

décrite au point III-2 dans le cadre de l'infection VIH. L'absence de virus dans le milieu est vérifiée sur un échantillon représentatif de la préparation spermatique obtenue.

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.

En cas d'infection par HTLV, la prise en charge en AMP de patients infectés est possible. La préparation de spermatozoïdes et des ovocytes est effectuée selon les règles décrites ci-dessus pour les autres virus.

Les critères médicaux et les modalités de prise en charge définis ci-dessus s'appliquent également 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.

IV. Préservation de la fertilité

IV.1 Généralités

L'activité de conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue en vue de préserver et de restaurer la fertilité est réalisée dans un laboratoire autorisé pour cette activité.

Cette activité biologique est réalisée au sein d'une organisation formalisée associant une équipe médicale pluridisciplinaire spécifique composée notamment de praticiens spécialistes en oncologie, en médecine et biologie de la reproduction, des psychologues et tout autre spécialiste concerné ainsi que les membres de l'équipe impliqués dans la prise en charge du patient. L'organisation offre un lieu d'accueil et d'information, de prise en charge de la préservation de la fertilité et de suivi des patients.

Un référent pour la fertilité est désigné au sein de l'équipe pluridisciplinaire ; il établit les liens nécessaires à la concertation pluridisciplinaire pour la prise en compte des risques d'altération de la fertilité du patient et l'intégration de la préservation de la fertilité dans son parcours personnalisé de soins sans toutefois retarder le traitement oncologique.

Le médecin qui prend en charge le patient pour sa maladie ou le médecin traitant du patient est au minimum informé de l'état de la réflexion menée concernant son patient et peut être impliqué dans la prise de décision si le patient le souhaite.

La continuité des soins est organisée de façon à répondre aux éventuelles demandes de prise en charge « en urgence ». La mobilité de l'équipe soignante est également organisée rendant possible les interventions au lit du patient lorsque celui-ci n'est pas en capacité de se déplacer.

Ces organisations pluridisciplinaires sont appelées plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité.

Le plateau technique de cryobiologie est adapté aux normes en vigueur et garantit la traçabilité, la qualité et la sécurité de cryoconservation des gamètes et tissus germinaux sur le long terme.

IV.2 Information et consentement

Toute personne, dont la fertilité ultérieure risque d'être altérée, du fait d'une pathologie ou de ses traitements ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, a accès aux informations concernant les risques pour sa fertilité ultérieure et les possibilités de conservation de gamètes ou de tissus germinaux³⁷. Une information loyale, claire et appropriée permet au patient de devenir acteur de sa prise en charge.

³⁷ Article L.2141-11 du CSP

S'il s'agit d'un mineur ou d'une personne majeure sous tutelle, cette information est délivrée au représentant légal. L'information doit cependant être adaptée au niveau de compréhension du patient permettant d'impliquer l'enfant, l'adolescent ou la personne vulnérable autant que possible dans la prise de décision.

Ces informations sont complétées à la demande du patient ou du représentant légal par le référent fertilité ou par un praticien de la plateforme clinico-biologique de préservation de la fertilité.

Le recours à un entretien psychologique est possible à tout moment dans le parcours de soins ainsi qu'au cours du suivi et à distance de la préservation de la fertilité.

Le type de préservation de fertilité proposé ainsi que les modalités de réutilisation ultérieure des gamètes ou des tissus germinaux conservés sont expliqués.

Certaines possibilités thérapeutiques sont de développement récent et justifient qu'une information spécifique sur l'état des connaissances et sur les résultats des éventuels protocoles de recherche en cours soit délivrée.

Le patient, le représentant légal s'il s'agit d'un mineur ou d'une personne placée sous tutelle, donne par écrit son consentement à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux³⁸.

En signant le consentement, le patient et/ou son représentant légal s'engage à tenir l'équipe informée de tout changement sur sa situation personnelle et son adresse et à répondre aux courriers adressés annuellement par le laboratoire.

Il peut lui être proposé de participer à des études de suivi.

IV.3 Indications

La préservation de fertilité est réalisée en vue d'une AMP ou d'une greffe ultérieure dans un but de restauration de la fertilité. Quelles que soient les modalités de réutilisation des gamètes et des tissus germinaux, la prise en charge thérapeutique tient compte de la situation personnelle, de l'état de santé et de l'âge du patient. Elle est discutée au sein de l'équipe pluridisciplinaire, en tenant compte de la balance bénéfice/risque³⁹.

Dans la majorité des cas, la pathologie justifiant le recours à la préservation de la fertilité est d'origine cancéreuse. La proposition de préserver la fertilité est faite dès la consultation d'annonce du diagnostic et de la proposition thérapeutique lorsque c'est pertinent au regard des risques d'infertilité ultérieure.

Pour les indications médicales qui ne sont pas en lien avec une pathologie cancéreuse, l'équipe pluridisciplinaire est celle du centre clinico-biologique d'AMP à laquelle s'associe tout spécialiste concerné.

IV.4 Conservation des gamètes et des tissus germinaux

Selon l'indication, les situations (urgences de prise en charge thérapeutique, âge du patient et son statut pubertaire...), la demande de préservation de la fertilité est examinée par l'équipe pluridisciplinaire.

Selon les cas, il s'agit d'une conservation de gamètes, de tissus germinaux ou une association gamètes et tissus germinaux. Il est tenu compte des résultats des tests sanitaires visés au chapitre II.3.2.

IV.4.1 Conservation des spermatozoïdes

³⁸ Article L.2141-11 du CSP

³⁹ Article L.2141-2 et 11 du CSP

Chez l'homme, le recueil de sperme ou le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes sont effectués en vue de leur conditionnement et conservation au long cours. Plusieurs recueils de sperme peuvent être nécessaires.

Selon les situations, l'âge du patient et son statut pubertaire, un prélèvement de tissu testiculaire peut se substituer ou compléter le recueil de sperme.

Le patient et/ou son représentant légal s'il s'agit d'un mineur ou d'une personne placée sous tutelle ainsi que le médecin traitant sont informés des paramètres du sperme, de la qualité et du nombre de paillettes conservées.

IV.4.2 Conservation des ovocytes

Selon les situations, l'âge de la patiente et son statut pubertaire ainsi que les délais disponibles avant le démarrage des traitements gonadotoxiques, le prélèvement des ovocytes matures ou immatures en vue de conservation des ovocytes peut être proposée.

Un prélèvement de tissu ovarien peut se substituer ou compléter le prélèvement des ovocytes.

Une information adaptée sur les modalités de stimulation ovarienne préalable et du prélèvement ovocytaire est délivrée aux personnes concernées.

IV.4.3 Conservation des tissus germinaux

Le prélèvement et la conservation de tissu germinale qui représente la méthode de choix lorsqu'il s'agit de patients impubères, peuvent également être proposés à des patients pubères, en raison de situations d'urgence ou lorsque l'obtention de gamètes est impossible.

Un compte-rendu détaillé est systématiquement remis au patient, ainsi qu'au médecin qui prend en charge le patient pour sa maladie et à son médecin traitant.

IV.5 Devenir des gamètes et tissus germinaux conservés

Le centre qui conserve les gamètes ou les tissus germinaux interroge chaque année la personne concernée sur son souhait de poursuivre la conservation. La personne peut renoncer à l'autoconservation en consentant soit :

- au don de gamètes,
- au don pour la recherche,
- à l'arrêt de la conservation.

Pour les personnes mineures ou les personnes majeures protégées, le centre interroge chaque année le représentant légal. Pour les personnes mineures, cette relance a pour objectif d'enregistrer tout changement dans la situation ou les coordonnées du patient. Le représentant légal d'un patient mineur ne peut consentir à l'arrêt de la conservation⁴⁰.

Le mineur devenu majeur bénéficie d'une consultation pluridisciplinaire qui actualise, complète et renforce son information. Le patient est ensuite consulté chaque année sur son souhait de poursuivre ou non la conservation et, s'il ne souhaite pas la poursuivre, le patient est invité à consentir au don, à la recherche ou à l'arrêt de conservation⁴¹.

Le consentement initial est exprimé dans la réponse à la lettre adressée par le centre ; il nécessite d'être confirmé par écrit après un délai de réflexion d'au moins 3 mois après le

⁴⁰ Article R.2141-18 du CSP

⁴¹ Article R.2141-18 du CSP

consentement initial. Ce consentement est révoquant à tout moment jusqu'à l'utilisation ou l'arrêt de conservation des gamètes⁴².

Dans certaines situations, le souhait de la personne d'orienter vers le don les gamètes conservés n'est pas envisageable au regard des critères retenus pour la qualification des donneurs de gamètes. La personne en est informée et est invitée à faire un autre choix.

Lorsque la personne consent à ce que les gamètes conservés fassent l'objet d'un don, le centre transfère les gamètes à un centre spécifiquement autorisé pour le don si lui-même n'est pas autorisé. Il transmet également les documents nécessaires à la réalisation du don. L'anonymisation du dossier du donneur ainsi que l'attribution du code européen unique sont assurées par le centre autorisé pour le don.

Le centre met fin à la conservation des gamètes et des tissus germinaux :

- en cas de décès de la personne,
- si la personne concernée n'est plus en âge de procréer⁴³.

V. Don de gamètes

V.1 Entretien, information délivrée et consentement préalables au don

Informations générales

La personne souhaitant faire un don de gamètes est informée, au cours d'un entretien avec un membre de l'équipe médicale,

- des conditions législatives et réglementaires du don⁴⁴,
- de la nécessité de signaler si un don antérieur de gamètes ou la mise à disposition d'embryons pour leur accueil par un autre couple a déjà été effectué,
- de l'obligation de se soumettre à une évaluation clinico-biologique destinée à vérifier la faisabilité du don mais aussi à rechercher des facteurs de risques pour elle-même ou pour les bénéficiaires du don, et notamment d'effectuer les démarches et les examens prescrits sans lesquels le don ne pourra se faire. La personne est informée que le bilan préalable peut révéler une anomalie inattendue portant notamment sur le nombre ou la qualité des gamètes ; dans cette situation, la procédure de don est interrompue, l'anomalie est explorée et il peut être proposé, lorsque c'est pertinent, une préservation de la fertilité après information complète de la personne concernée,
- de la proposition qui lui est faite systématiquement d'un entretien avec un psychiatre ou un psychologue,
- de la nécessité d'informer l'équipe médicale de l'existence d'une anomalie génétique diagnostiquée, chez la personne elle-même ou l'un de ses apparentés, susceptible d'être transmise par ses gamètes lors du don,
- des consentements à signer.

La donneuse d'ovocytes est particulièrement informée des contraintes, des effets secondaires et des risques liés à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocytaire, lors des entretiens avec l'équipe médicale pluridisciplinaire.

La personne souhaitant faire un don de gamètes est informée qu'en aucun cas son don ne constituera un avantage direct individuel dans la prise en charge du couple receveur qui

⁴² Article R.2141-18 et 19 du CSP

⁴³ Articles R.2141-18 et suivants du CSP

⁴⁴ Articles L. 1244-1 et suivants, articles R. 1244-1 et suivants du CSP

l'a éventuellement sensibilisée. Le don relève d'une démarche altruiste permettant au centre de mieux répondre au besoin des couples infertiles qui se présentent⁴⁵.

Le don d'ovocytes au cours d'une démarche d'AMP avec fécondation *in vitro* est possible. La patiente qui souhaite donner des ovocytes dans ces conditions est informée de l'impact potentiel pour son projet parental du partage de la cohorte ovocytaire. La répartition des ovocytes se discute avec l'équipe et le couple.

Informations des personnes n'ayant pas procréé

Lorsqu'une personne souhaitant faire un don de gamètes n'a pas encore procréé, elle se voit proposer le recueil et la conservation d'une partie des gamètes en vue d'une éventuelle AMP ultérieure pour elle-même⁴⁶.

Outre l'information délivrée à toute personne souhaitant faire un don de gamètes, l'information des personnes n'ayant pas procréé est complétée par :

- les conditions dans lesquelles cette conservation peut être effectuée et les règles de répartition des gamètes destinées à permettre la réalisation du don ;
- pour les donneuses d'ovocytes, les règles sont déclinées en fonction du nombre d'ovocytes matures recueillis ; il peut arriver que la conservation pour elle-même ne soit pas réalisable et la donneuse en est clairement informée,
- pour les donneurs de spermatozoïdes, les règles s'appliquent au nombre de paillettes constituées,
- l'obligation d'un entretien avec un psychiatre ou un psychologue du centre,
- les conditions de la conservation et de la réutilisation des gamètes conservés pour la personne elle-même :
- la nécessité de répondre aux courriers annuels adressés par le centre et de signaler tout changement d'adresse⁴⁷,
- les conditions de l'utilisation des gamètes conservés pour elle-même dans le cadre fixé par la loi pour l'accès à l'AMP,
- la poursuite de la conservation en vue de don en cas de renoncement à la conservation pour elle-même, de dépassement de l'âge de procréer, de non réponses aux courriers adressés annuellement par le centre [à plusieurs reprises] lorsque la durée de conservation a dépassé dix ans ou de décès de la personne concernée. AMP.

Le donneur ou la donneuse est clairement informé(e) que la conservation de gamètes à son bénéfice ne lui garantit pas le succès en cas d'utilisation ultérieure de ses gamètes dans le cadre d'une AMP.

Consentement au don

Après avoir reçu une information complète et avoir suivi les démarches préalables au don, un consentement est signé par la personne qui souhaite donner des gamètes.

Le formulaire de consentement contient :

- un consentement au don de gamètes et à la conservation de données à caractère personnel dans un dossier de don qui sera anonymisé ; ce consentement comprend également l'engagement à signaler à l'équipe médicale toute pathologie

⁴⁵ Article L. 1244-7 du CSP

⁴⁶ Article L. 1244-2 du CSP

⁴⁷ Article R.1244-7 du CSP

diagnostiquée portée à la connaissance du donneur ou de la donneuse a posteriori et susceptible de transmission par ses gamètes,

- le souhait du donneur ou de la donneuse d'être informé(e) ou non des résultats des examens génétiques pratiqués.

Si la personne qui consent au don de gamètes est en couple, l'autre membre du couple signe également un consentement.

Le consentement est révocable jusqu'à utilisation des gamètes⁴⁸ ; toute révocation du consentement au don suspend la conservation des gamètes.

Dans le cas où des gamètes ont été conservés, que ce soit en cours de prise en charge en AMP ou dans le cadre de la préservation de la fertilité, les gamètes conservés peuvent faire l'objet d'un don si les personnes concernées renoncent à la poursuite de cette conservation pour elles-mêmes. Le consentement initial est confirmé après un délai d'au moins 3 mois⁴⁹. La faisabilité du don est évaluée par l'équipe médicale du centre autorisé pour le don.

Consentement au don et à la conservation

La personne n'ayant pas procréé qui souhaite bénéficier d'une conservation de gamètes pour elle-même consent en outre spécifiquement à cette conservation. Elle s'engage à signaler tout changement d'adresse et à répondre aux lettres adressées annuellement par le centre. Toutes les informations relatives à l'autoconservation des gamètes et le formulaire de consentement de la personne sont conservées dans un dossier spécifique, dans le centre autorisé pour la mise en œuvre du don de gamètes.

Répartition des gamètes entre don et autoconservation pour les donneurs n'ayant pas procréé

Dans le cadre du don d'ovocytes consenti par une donneuse n'ayant pas procréé qui souhaiterait conserver une partie de ses ovocytes à son bénéficiaire, le nombre d'ovocytes matures recueillis conditionne la répartition des ovocytes entre le don et l'autoconservation⁵⁰. Dans cette situation, les ovocytes sont préparés après leur prélèvement de façon à connaître le nombre d'ovocytes matures prélevés et permettre l'application des règles de répartition suivantes :

- jusqu'à 5 ovocytes matures obtenus, tous les ovocytes sont destinés au don et l'autoconservation n'est alors pas réalisée,
- de 6 à 10 ovocytes matures obtenus, au moins 5 ovocytes matures sont destinés au don,
- au-delà de 10 ovocytes matures obtenus, au moins la moitié des ovocytes matures est dirigée vers le don⁵¹.

Dans le cadre du don de spermatozoïdes, dans la mesure où le don nécessite plusieurs recueils, au-delà de 3 recueils de sperme, un recueil peut être proposé en vue d'autoconservation si le donneur qui n'a pas procréé le souhaite⁵².

Lorsque des gamètes ont été autoconservés dans ce contexte :

- les paillettes destinées à l'autoconservation portent l'identifiant de la personne concernée tel que décrit au chapitre I.1.5,

⁴⁸ Articles L.1244-2 et R.1244-2 du CSP

⁴⁹ Articles R.1244-7 R2142-17 et 18 du CSP

⁵⁰ Article R.1244-9 du CSP

⁵¹ Article R.1244-9 du CSP

⁵² Article R.1244-9 du CSP

- un dossier nominatif spécifique est constitué et un compte-rendu est transmis à la personne décrivant les caractéristiques et le nombre de paillettes conservées,
- les paillettes et le dossier correspondant sont conservés dans le centre autorisé pour la mise en œuvre du don de gamètes.

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

Parmi les critères d'acceptation des donneurs et des donneuses figurent :

- l'âge au moment du recueil de gamètes : de 18 ans à moins de 38 ans s'il s'agit d'une donneuse et de 18 ans à moins de 45 ans s'il s'agit d'un donneur,
- un bon état de santé général évalué par l'équipe médicale, ainsi qu'un contexte personnel compatible avec la démarche de don,
- l'absence de risque connu de transmission de pathologies lié à des antécédents personnels ou familiaux dont la gravité fait récuser le don,
- les conclusions satisfaisantes de l'examen clinique,
- les résultats satisfaisants des marqueurs d'infection,
- pour les donneurs, les caractéristiques spermatiques initiales et après préparation spermatique et congélation jugés satisfaisantes, ,
- pour les donneuses, les résultats du bilan gynécologique avec au minimum une évaluation de la fonction ovarienne dont les résultats permettent d'envisager le don dans de bonnes conditions et l'absence d'éléments de contre-indication à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocyttaire.

En outre, ne peuvent être retenues les personnes dont l'interrogatoire révèle un risque potentiel de transmission de maladie de type encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST), notamment celles ayant reçu des produits extractifs humains provenant du système nerveux central, celles ayant subi une exploration neurochirurgicale invasive et celles présentant des antécédents familiaux d'ESST.

V.2.1 Tests de sécurité sanitaire

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

Cette recherche peut être complétée par des examens ciblés sur d'autres agents pathogènes lorsque le donneur ou la donneuse séjourne ou a séjourné dans des régions à forte incidence de certaines maladies infectieuses transmissibles par voie sanguine ou sexuelle ou est originaire de ces régions ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions. L'avis d'un spécialiste ou d'un centre national de référence peut être nécessaire.

Dès lors qu'une infection transmissible est identifiée, le donneur ou la donneuse ne peut être retenu.

En cas de don de spermatozoïdes, la recherche des marqueurs biologiques d'infection pour le VIH1, VIH2, VHB et VHC est renouvelée au moment du don ou du dernier recueil si les dons ont été réalisés à plusieurs dates. Cette recherche comporte notamment le dépistage génomique viral pour les virus VIH1, VHB, VHC. Dans ces conditions, la période de quarantaine n'est pas nécessaire.

Lorsque le dépistage génomique n'est pas réalisé, la recherche des marqueurs biologiques d'infection pour le VIH1, VIH2, VHC et VHB est renouvelée 6 mois après le don ou le dernier recueil si les dons ont été réalisés à plusieurs dates.

Les paillettes de sperme concernées ne sont cédées qu'au vu des résultats de ce contrôle.

En cas de don d'ovocytes, la recherche des marqueurs biologiques d'infection pour le VIH1, VIH2, VHB et VHC est renouvelée dès les premiers jours de la stimulation ovarienne et comporte notamment un dépistage génomique pour le VIH1, VHC et VHB.

L'attribution des ovocytes n'est possible qu'au vu des résultats de ce contrôle.

La recherche des marqueurs biologiques d'infection par le CMV est également renouvelée si le résultat de la recherche initiale fait apparaître un doute sur une infection active. En cas de sérologie CMV positive, la présence concomitante d'IGM et d'un test d'avidité des IgG anti-CMV faible pour l'antigène viral, en faveur d'une primo infection récente, fait récuser le don.

Une spermoculture ainsi que la recherche de *Chlamydiae trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* par PCR sont pratiquées dans le cadre du bilan préalable au don de spermatozoïdes.

V.2.2 Facteurs génétiques

Au plan génétique, une étude documentée de l'arbre généalogique du donneur ou de la donneuse est réalisée pour identifier les facteurs de risque de transmission à l'enfant d'une anomalie génétique.

Pour toute suspicion d'anomalie, il est fait appel à un spécialiste afin de compléter le bilan avec l'accord du donneur ou de la donneuse, dans le respect des dispositions réglementaires relatives aux examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

L'examen du caryotype est réalisé.

Si le donneur ou de la donneuse 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, la personne n'est pas récuser mais les gamètes du donneur ou de la donneuse ne sont pas attribués à un couple dont le receveur présenterait le même facteur de risque.

L'avis d'un généticien est requis chaque fois que nécessaire.

V.3 Traçabilité

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 et d'un éventuel don antérieur,
- les paramètres spermatiques,
- les résultats du test réalisé après décongélation,
- le nombre de paillettes conservées,
- la date de mise à disposition,
- le nombre de paillettes cédées,
- le cas échéant, le nombre de paillettes ayant été autoconservées.

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

- la date d'un éventuel don antérieur,
- le protocole de stimulation et son suivi,
- la date du prélèvement,
- le nombre d'ovocytes prélevés et d'ovocytes matures,
- le nombre d'ovocytes attribués,
- le cas échéant, le nombre d'ovocytes ayant été autoconservés.

Chaque paillette destinée au don est identifiée au moyen :

- du numéro unique de don tel que décrit au paragraphe I.1.5 et inscrit de façon indélébile sur les dispositifs utilisés pour la conservation des gamètes en vue de don,
- de la documentation faisant figurer le code européen unique (SEC) dans le dossier de traçabilité et le dossier anonymisé du don.

Ces deux codes, étroitement associés, sont construits et attribués selon la procédure décrite au chapitre I.1.5.

Ils ne constituent pas un moyen d'identification du donneur ou de la donneuse mais ils répondent à un objectif de traçabilité. Le lien entre l'identité de la personne ayant fait un don de gamètes et les codes de don figurant sur les paillettes, la documentation et le dossier anonymisé du don est conservé dans des conditions garantissant l'anonymat entre donneurs, receveurs et enfants issus du don.

V.4 Organisation et suivi

L'organisation des locaux et de l'activité de don permet à l'équipe médicale de garantir l'anonymat, notamment en évitant les possibilités de contact et d'identification entre donneurs et receveurs dans l'espace et dans le temps⁵³.

Le donneur de spermatozoïdes est invité à effectuer plusieurs recueils de sperme dans une période limitée définie par l'équipe biologique en concertation avec lui.

Le don d'ovocytes est limité à deux cycles complets (stimulation ovarienne et prélèvement d'ovocytes en vue de don) au cours de la vie d'une femme.

V.4.1 Nombre d'enfants issus du don

Une procédure permettant de connaître le nombre de grossesses et d'enfants nés ainsi que l'état de santé des enfants issus d'un même donneur ou d'une même donneuse est élaborée au niveau de chaque centre autorisé pour le don. Cette information est inscrite dans le dossier anonymisé du don.

Cette procédure permet d'interrompre la mise à disposition des gamètes lorsqu'est atteinte la limite légale de 10 enfants nés issus du don d'un même donneur ou d'une même donneuse⁵⁴. Une fois ce nombre d'enfants nés atteint, il peut arriver que des embryons conçus avec le même donneur ou la même donneuse soient encore conservés pour des couples en attente de transfert et que des enfants puissent naître ultérieurement de leur transfert.

V.4.2 Anomalies génétiques découvertes après le don

Lorsqu'une personne ayant fait un don de gamètes se voit diagnostiquer une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention y compris de conseil génétique ou de soins, le médecin prescripteur de l'examen génétique,

⁵³ Article L.1244-6 du CSP

⁵⁴ Article L.1244-4 du CSP

avec le consentement écrit de la personne préalablement informée conformément à la réglementation en vigueur⁵⁵, en informe le centre d'AMP où le don a eu lieu.

Lorsque le centre d'AMP a connaissance de l'existence d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave [justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins] chez une personne ayant fait un don, chez un enfant issu d'un don ou à l'occasion d'un diagnostic prénatal, il recueille l'avis d'un généticien afin de définir avec lui les mesures à prendre qui comprennent le cas échéant l'arrêt de la distribution des paillettes et l'information notamment des femmes enceintes, des enfants nés ou de leur représentant légal.

V.5 Entretiens et formalités préalables relatifs au couple receveur

Le couple est informé des dispositions législatives et réglementaires qui s'appliquent ainsi que des modalités de recrutement des donneurs ou des donneuses.

Le bénéficiaire d'un don de gamètes ne peut en aucune manière être subordonné à la désignation par le couple receveur d'une personne ayant volontairement accepté de procéder à un tel don en faveur d'un couple tiers anonyme. Cette information est délivrée au couple receveur comme aux donneuses potentielles⁵⁶.

Le couple est également informé que, malgré un bilan complet pratiqué chez le donneur ou la donneuse, il persiste un risque de transmission d'affection et d'anomalie génétique dans la procréation par don comme dans la procréation naturelle. Il est informé de la nécessité de transmettre à l'équipe médicale toute information concernant la santé de l'enfant issu du don ou la survenue d'un effet indésirable chez la receveuse en lien avec l'acte d'AMP.

Un entretien avec le psychiatre ou le psychologue adjoint à l'équipe clinico-biologique est préconisé afin d'aborder les enjeux du don de gamètes et les questions relatives à l'information de l'enfant sur les circonstances de sa conception.

Après avoir reçu ces informations, un consentement est signé par les deux membres du couple.

Préalablement à la réalisation de l'AMP, un consentement doit également être signé devant un juge ou un notaire dans les conditions prévues par le code civil⁵⁷.

V.6 Attribution et mise à disposition des gamètes

Outre l'appariement résultant d'un facteur de risque relatif présent chez le donneur et le receveur, un appariement entre le couple receveur et le donneur ou la donneuse de gamètes prenant en compte les caractéristiques physiques et les groupes sanguins du couple receveur est proposé, dans la mesure du possible et si le couple le souhaite.

⁵⁵ Article L. 1131-1-2 et R. 1131-20-3 du CSP

⁵⁶ Article L. 1244-7 du CSP

⁵⁷ Article 311-20 du code civil :

Les époux ou les concubins qui, pour procréer, recourent à une assistance médicale nécessitant l'intervention d'un tiers donneur, doivent préalablement donner, dans des conditions garantissant le secret, leur consentement au juge ou au notaire, qui les informe des conséquences de leur acte au regard de la filiation.

Le consentement donné à une procréation médicalement assistée interdit toute action aux fins d'établissement ou de contestation de la filiation à moins qu'il ne soit soutenu que l'enfant n'est pas issu de la procréation médicalement assistée ou que le consentement a été privé d'effet.

Le consentement est privé d'effet en cas de décès, de dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou de cessation de la communauté de vie, survenant avant la réalisation de la procréation médicalement assistée. Il est également privé d'effet lorsque l'homme ou la femme le révoque, par écrit et avant la réalisation de la procréation médicalement assistée, auprès du médecin chargé de mettre en œuvre cette assistance.

Celui qui, après avoir consenti à l'assistance médicale à la procréation, ne reconnaît pas l'enfant qui en est issu engage sa responsabilité envers la mère et envers l'enfant.

En outre, sa paternité est judiciairement déclarée. L'action obéit aux dispositions des articles 328 et 331.

VI. Accueil d'embryons

Lorsqu'un centre clinico-biologique d'AMP n'est pas autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons, 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 ces deux centres pour l'organisation de l'ensemble du processus.

VI.1 Entretiens, information et consentement au don

Le législateur a souhaité recourir aux mêmes termes (« accueil ») pour désigner le don d'embryon par un couple qui n'a plus de projet parental et l'accueil d'embryons par un couple receveur. Dans le présent arrêté, pour une meilleure compréhension, ces deux activités sont distinguées par les termes don d'embryons et accueil d'embryons.

Lorsqu'un couple (ou un membre survivant dans un couple) dispose d'embryons conservés et souhaite qu'ils soient accueillis par un autre couple, un entretien avec un membre de l'équipe pluridisciplinaire est organisé afin de délivrer toutes les informations utiles aux personnes concernées pour consentir au don d'embryons.

Cet entretien peut être organisé au sein du centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons.

Au cours de l'entretien, les informations détaillées portent notamment sur :

- les aspects législatifs et réglementaires du don d'embryons et notamment les règles de filiation et d'anonymat qui s'appliquent,
- les critères d'acceptabilité des embryons pour le don et l'éventualité que leur dossier ne soit pas retenu pour l'accueil,
- les conditions et les contraintes liées à la procédure de don d'embryons.

L'entretien a aussi pour objectif d'évaluer les critères réglementaires et médicaux d'acceptabilité des embryons pour le don.

Un entretien est systématiquement proposé avec un médecin qualifié en psychiatrie ou un psychologue de l'équipe.

Le consentement d'un couple au don de ses embryons, implique plusieurs étapes :

- une déclaration d'intention, remise au centre d'AMP qui conserve les embryons, de sa propre initiative, lors de la consultation annuelle du couple sur le maintien de la conservation ou lors du signalement du décès d'un des membres du couple,
- un premier formulaire de consentement qui doit être signé par les deux membres du couple (ou le membre survivant),
- un ou plusieurs entretiens avec l'équipe pluridisciplinaire, selon les situations,
- et, après un délai de réflexion d'au moins 3 mois après le consentement initial, la confirmation du consentement du couple à ce que les embryons soient accueillis.

Les formulaires de consentement sont fixés par arrêté⁵⁸.

Après s'être assurée de l'acceptabilité du dossier, l'équipe du centre d'AMP autorisé transmet en double exemplaire le consentement au président du tribunal de grande instance ou son délégué qui le renvoie une fois visé. Un exemplaire du document visé est conservé dans le centre.

⁵⁸ Arrêté du 22 août 2008 relatif au consentement et à la confirmation du consentement d'un couple ou du membre survivant en cas de décès de l'autre membre du couple à l'accueil de son ou de ses embryons par un couple tiers

VI.2 Critères médicaux d'acceptabilité pour le don d'embryons

L'équipe s'assure dans un premier temps qu'il n'existe pas de contre-indication réglementaire au don des embryons conservés.

Parmi les critères d'acceptation figurent :

- l'état de santé général du couple donneur évalué par l'équipe médicale ainsi que les événements médicaux survenus depuis la conception des embryons,
- l'âge au moment de la conception des embryons qui doit être de moins de 38 ans pour la femme et de moins de 45 ans pour l'homme,
- l'indication de la fécondation *in vitro* ayant conduit à la conception des embryons : notamment vérification de l'absence de pathologies spermatiques extrêmes ou d'infections virales
- l'absence de risque connu de transmission d'une anomalie génétique grave,
- l'absence d'incident survenu lors de la conception des embryons susceptible d'avoir altéré leur qualité.

L'équipe s'appuie chaque fois que nécessaire sur l'avis d'un spécialiste pour mener à bien cette évaluation.

VI.2.1 Tests de sécurité sanitaire

Pour le couple donneur, dans la mesure où la recherche des marqueurs biologiques pour le VIH, le VHC, le VHB et l'agent de la syphilis a été effectuée préalablement à la tentative qui a conduit à la conservation des embryons, un contrôle de ces marqueurs doit avoir été réalisé au moins six mois après la date de la conservation des embryons. Si cela n'a pas été effectué, ces examens sont prescrits au couple. L'impossibilité de répéter les tests chez l'un ou l'autre des membres du couple, y compris leur refus, fait récuser le don.

Lorsqu'au vu des résultats de ces tests, un risque de transmission de maladie infectieuse est identifié, l'embryon ne peut être cédé en vue de son accueil. Il en est de même lorsqu'existe un risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'autres encéphalopathies transmissibles.

VI.2.2 Facteurs génétiques

Au plan génétique, une étude documentée de l'arbre généalogique de chaque membre du couple donneur est réalisée pour identifier les facteurs de risque de transmission à l'enfant d'une anomalie génétique.

Pour toute suspicion d'anomalie, il est fait appel à un spécialiste afin de compléter le bilan avec l'accord écrit du couple donneur, dans le respect des dispositions réglementaires relatives aux examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

Si un des membres du couple donneur appartient à un groupe de population à risque connu de pathologie récessive, il peut être nécessaire de rechercher l'hétérozygotie.

Le refus de pratiquer les tests prescrits fait récuser le don.

Le couple donne son consentement au don d'embryon par écrit et le confirme après un délai d'au moins trois mois de réflexion après le consentement initial. Ce document est remis par le couple à l'équipe du centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons.

VI.3 Traçabilité

Le déplacement des embryons du centre d'AMP non autorisé à un centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons est organisé conformément à la convention établie entre les deux établissements.

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

Le centre autorisé appose sur la documentation associée au don le code européen unique tel que décrit au chapitre I.1.5.

Le code européen unique ne constitue pas un moyen d'identification des donneurs mais il répond à un objectif de traçabilité. Le lien entre l'identité des personnes ayant fait un don d'embryons et ce code figurant sur la documentation et le dossier anonymisé du don est conservé dans des conditions garantissant l'anonymat entre donneurs, receveurs et enfants issus du don.

VI.4 Entretiens et formalités préalables relatifs au couple receveur

Un ou plusieurs entretiens sont prévus entre le couple candidat à l'accueil d'embryons et l'équipe pluridisciplinaire clinico-biologique.

Un entretien est systématiquement proposé avec un médecin qualifié en psychiatrie ou un psychologue.

L'équipe du centre autorisé 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 choisi par le couple demandeur.

Le président du tribunal de grande instance statue sur la demande et notifie sa décision au couple demandeur par lettre recommandée avec accusé de réception⁵⁹.

Une information spécifique et complète est donnée au couple receveur afin d'éclairer sa décision⁶⁰.

VL.5 Attribution et mise à disposition des embryons

Le centre autorisé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons tient compte des risques pour l'enfant à naître liés à l'existence d'une maladie génétique transmissible, d'un antécédent d'interruption médicale de grossesse ou de naissance d'un enfant atteint chez le couple donneur ou ses apparentés.

Il tient compte également dans la mesure du possible des caractéristiques physiques du couple receveur.

VL.6 Transfert embryonnaire

Le biologiste du centre autorisé pour la conservation des embryons en vue de leur accueil remet l'embryon conservé au biologiste responsable de l'accueil de l'embryon, si le transfert est réalisé dans un centre d'AMP différent.

Dans ce cas, les embryons conservés sont remis avec le document de traçabilité porteur du code européen unique.

⁵⁹ Article R2141-10 du CSP

La demande aux fins d'autorisation d'accueil d'embryon ou la demande de renouvellement de cette autorisation, formulée par un couple répondant aux conditions de l'article L. 2141-6, est portée devant le président du tribunal de grande instance ou son délégué.

Le tribunal compétent est, soit celui du lieu où demeure le couple requérant si celui-ci est en France, soit, quel que soit le lieu de résidence du couple, celui du lieu où est situé le centre autorisé dans lequel est envisagé le transfert de l'embryon en vue de son implantation.

La demande est dispensée de ministère d'avocat.

Article R2141-11 du CSP

Avant de statuer sur la demande d'un couple aux fins d'autorisation d'accueil d'embryon, le président du tribunal de grande instance, ou son délégué, s'assure, au vu du document mentionné à l'article R. 2141-9, que les conditions relevant d'une appréciation médicale, fixées par l'article L. 2141-2 et par le premier alinéa de l'article L. 2141-6, ont fait l'objet d'un contrôle par l'équipe médicale.

S'il envisage de statuer favorablement sur la demande du couple, le président du tribunal de grande instance, ou son délégué, s'assure auprès des membres de ce couple qu'ils ont préalablement exprimé leur consentement à une assistance médicale à la procréation, dans les conditions prévues par l'article 311-20 du code civil ainsi que par les articles 1157-2 et 1157-3 du code de procédure civile.

Si tel n'est pas le cas, il recueille ce consentement.

A la demande du couple, au terme de la durée de trois ans de validité de l'autorisation d'accueil d'embryon prévue par l'article L. 2141-6, le président du tribunal de grande instance ou son délégué peut renouveler cette autorisation dans les mêmes conditions que celles prévues au premier alinéa du présent article.

La décision rendue par le juge saisi de la demande aux fins d'autorisation d'accueil d'embryon ou d'une demande de renouvellement de celle-ci est notifiée par lettre recommandée avec demande d'avis de réception au couple demandeur.

⁶⁰ Articles L. 2141-10 et R. 2141-9 du CSP

Art. 2. – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 30 juin 2017.

Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
B. VALLET