

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 18 juin 2024 relatif aux recommandations de bonnes pratiques en matière de diagnostic préimplantatoire

NOR : TSSP2416588A

Le ministre délégué auprès de la ministre du travail, de la santé et des solidarités, chargé de la santé et de la prévention,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 2131-1-1 ;

Vu la proposition de l'Agence de la biomédecine en date du 20 décembre 2023,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les recommandations de bonnes pratiques relatives au diagnostic préimplantatoire sont énoncées en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 18 juin 2024.

Pour le ministre et par délégation :

La directrice générale adjointe de la santé,

S. SAUNERON

ANNEXE

I. – Préambule

On entend par diagnostic préimplantatoire (DPI) le diagnostic biologique réalisé à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*.

La loi (1) précise que le DPI ne peut être autorisé qu'à titre exceptionnel dans des situations médicales bien définies :

- un médecin exerçant dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) doit attester que le couple ou la femme non mariée, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;
- le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive mettant prématurément en jeu le pronostic vital, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie ;
- les deux membres du couple ou la femme non mariée expriment par écrit leur consentement à la réalisation du DPI ;
- le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter ;
- dans le cadre prévu à l'article L. 2131-4-1.

La réalisation d'un DPI comprend des étapes d'assistance médicale à la procréation (AMP) avec notamment le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu par fécondation *in vitro* et de diagnostic génétique sur l'embryon (examens de cytogénétique et/ou de génétique moléculaire) avant le possible transfert d'un embryon indemne de la maladie recherchée. Le DPI n'est envisageable que si le couple ou la femme non mariée (1) remplit les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'une AMP (1) ainsi que les conditions médicales.

Les praticiens procédant au DPI doivent être agréés par l'Agence de la biomédecine et exercer au sein d'un centre de DPI (CDPI) d'un établissement spécifiquement autorisé par l'Agence de la biomédecine.

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble des professionnels du DPI, elles couvrent l'ensemble du parcours de soin des couples ou des femmes non mariées faisant l'objet d'une prise en charge. Elles ont pour objectif une

meilleure prise en charge médicale des couples et des femmes non mariées pour l'ensemble des processus cliniques et biologiques du DPI.

Ces recommandations de bonnes pratiques viennent compléter l'ensemble du dispositif juridique existant et s'articulent avec d'autres règles de bonnes pratiques notamment celles relatives aux CPDPN (2) et à l'AMP (3). Elles sont applicables sans préjudice des dispositions légales et réglementaires en vigueur, notamment celles relatives à la biologie médicale.

L'information doit être adaptée à chaque situation tout au long du parcours de soins et permettre aux deux membres du couple ou à la femme non mariée un choix libre et éclairé. Le couple ou la femme non mariée est au centre du dispositif et son autonomie doit être respectée.

Le premier chapitre traite de l'organisation des centres de DPI, incluant l'organisation interne et le management de la qualité ; les chapitres suivants détaillent l'organisation de la pratique des différentes étapes du DPI et le parcours patient lors d'un DPI. Enfin, les modalités du DPI-HLA sont présentées dans ces recommandations de bonnes pratiques.

II. – Le centre de diagnostic préimplantatoire

Le centre de DPI regroupe des professionnels de santé qui ont élaboré une organisation interne et formalisé des modalités de collaboration avec les autres centres, dans un contexte de management de la qualité et des vigilances.

II.1. – Autorisation du centre de diagnostic préimplantatoire

L'autorisation de pratiquer le DPI délivrée à un établissement porte sur l'ensemble des activités suivantes :

- le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu par fécondation *in vitro* ;
- les examens de cytogénétique, y compris moléculaire, sur la ou les cellules embryonnaires ;
- les examens de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires.

Pour être autorisé à pratiquer le DPI, le centre doit exercer au sein d'un établissement titulaire d'une autorisation de pratiquer la fécondation *in vitro* avec micromanipulation ainsi que d'une autorisation à réaliser des diagnostics génétiques prénatals. Lorsqu'un établissement comprend plusieurs sites, l'autorisation précise le ou les sites d'exercice pour chacune des activités. L'établissement doit également disposer d'un CPDPN autorisé, dont l'avis est nécessaire pour déclencher la mise en œuvre d'un DPI.

La demande d'autorisation est formulée selon un dossier type dont la composition est fixée par le directeur général de l'Agence de la biomédecine. La demande est signée par l'ensemble des praticiens agréés du centre de DPI.

L'autorisation est délivrée pour une durée de 5 ans, par le directeur général de l'Agence de la biomédecine pour la pratique de chacune des activités, après avis du directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétente et du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine publie au Bulletin officiel du ministère chargé de la santé les décisions relatives aux autorisations, au renouvellement, à la suspension et au retrait de ces autorisations. Elle tient à jour la liste des centres de DPI autorisés et la publie sur son site internet afin de la rendre accessible au public.

II.2. – Les professionnels de l'équipe du centre de DPI

La composition de l'équipe doit permettre la réalisation de l'ensemble des techniques mises en œuvre dans le parcours de soins du DPI et d'assurer la continuité des soins. Il est recommandé qu'au minimum deux praticiens soient agréés pour chaque activité. Par ailleurs, l'ensemble du personnel de l'équipe du centre de DPI doit bénéficier d'une formation initiale et d'une formation continue en adéquation avec la mission de chaque poste.

II.2.a. – Praticiens agréés et conditions de délivrance des agréments

L'acte de prélèvement cellulaire sur l'embryon et de diagnostic biologique à partir de la ou des cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* ne peut être réalisé que sous la responsabilité d'un praticien agréé exerçant dans un centre de DPI. Le praticien agréé est seul habilité à signer les comptes rendus d'examens (4).

Les conditions d'obtention et de renouvellement des agréments sont déterminées par l'Agence de la biomédecine et reposent sur des critères définis par le conseil d'orientation et sur un dossier type de demande d'agrément dont la composition est fixée par le directeur général de l'Agence de la biomédecine.

Trois domaines sont concernés par les agréments :

- le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu par fécondation *in vitro* ;
- les examens de cytogénétique, y compris moléculaire, sur la ou les cellules embryonnaires ;
- les examens de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires.

Le praticien agréé pour une ou plusieurs de ces activités doit être médecin ou pharmacien qualifié en biologie médicale ou doit répondre aux conditions d'exercice prévues par l'ordonnance portant réforme de la biologie médicale (5). En outre, il doit posséder une formation spécialisée et une expérience particulière en fonction de l'activité pour laquelle il est agréé.

Les agréments sont délivrés par l'Agence de la biomédecine pour une durée de 5 ans.

Le renouvellement de l'agrément d'un praticien doit répondre aux critères définis par le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine et est subordonné à l'évaluation de l'activité des centres dans lesquels il a exercé durant les cinq années de son agrément. La demande de renouvellement doit être déposée par le praticien lui-même auprès de l'Agence de la biomédecine, au moins 6 mois avant la date d'échéance de son agrément.

Les décisions relatives à l'agrément des praticiens, au renouvellement, à la suspension ou au retrait de cet agrément sont publiées au Bulletin officiel du ministre chargé de la santé. L'Agence de la biomédecine tient à jour la liste des praticiens agréés et la publie sur son site internet afin de la rendre accessible au public.

II.2.b. – Autres professionnels du centre de DPI

Le groupe des autres professionnels comporte d'une part des personnels affectés à l'activité du centre (notamment secrétaire coordinatrice, sages-femmes, psychologue, conseiller en génétique), et d'autre part des professionnels du centre clinico-biologique d'AMP (personne responsable, spécialistes en médecine et en biologie de la reproduction, médecins gynécologues ou gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, anesthésistes, ingénieur, techniciens de laboratoire, cadre de santé...), et des laboratoires de diagnostic génétique (biologiste responsable, ingénieur, techniciens, cadre de santé...) exerçant au sein de l'établissement.

L'ensemble du personnel travaillant dans un centre de DPI ou en lien avec un centre de DPI doit pouvoir être spécifiquement formé sur les spécificités de l'activité de DPI.

La formation continue de ces professionnels doit être mise en œuvre et tracée dans les centres de DPI.

L'équipe du centre de DPI s'appuie particulièrement sur les professionnels exerçant au sein du CPDPN dont l'attestation autorisera la mise en œuvre d'un DPI.

II.3. – Organisation interne du centre de DPI

Un CDPI a trois composantes (AMP, diagnostic cytogénétique, y compris moléculaire, et diagnostic génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires) bien identifiées et organisées pour un fonctionnement coordonné régi par un règlement intérieur (6). Les membres des composantes sont clairement identifiés et un organigramme est disponible, représentant l'organisation globale du CDPI.

II.3.a. – Règlement intérieur

Le CDPI rédige un règlement intérieur. Ce règlement intérieur a pour objectif principal d'organiser l'activité des différents acteurs impliqués dans le fonctionnement du CDPI et notamment les interfaces entre ces trois composantes.

Le règlement intérieur comporte notamment des informations relatives :

- aux conditions de nomination, de renouvellement et de suppléance du coordonnateur et de son suppléant ;
- à l'organigramme du centre ;
- aux modalités d'organisation des réunions pluridisciplinaires (lieu, fréquence, convocation, ordre du jour, animation, compte-rendu) ;
- au mode d'élaboration des procédures ;
- à la gestion de la qualité ;
- aux conditions d'accès au CDPI ;
- aux modalités de gestion du dossier des couples ou des femmes non mariées ;
- aux modalités de prise de décision ;
- à l'organisation du retour d'informations aux couples ou aux femmes non mariées ;
- aux modalités d'organisation des formations délivrées (fréquence, suivi, contenu) ;
- à la formalisation des relations avec les établissements et structures associés (centres clinico-biologiques d'AMP, services et laboratoires de génétique médicale et biologique, CPDPN) ;
- à l'identité du correspondant local d'AMP vigilance (CLA) du centre d'AMP et de son suppléant et aux modalités de signalement d'évènements de vigilance à ce correspondant ;
- à l'identité de la personne responsable (PR) et de son suppléant désignés conformément aux recommandations de bonnes pratiques en AMP.

Le règlement intérieur, le nom du coordonnateur et le nom de la personne responsable et de son suppléant sont transmis à l'Agence de la biomédecine par le directeur de l'établissement dans un délai de 3 mois à compter de la décision d'autorisation du centre. Tout changement substantiel du règlement intérieur portant sur la structuration du centre donne également lieu à une information de l'Agence de la biomédecine

II.3.b. – Coordonnateur

Un coordonnateur est désigné dans chaque CDPI selon les modalités définies par le règlement intérieur. Tout changement de coordonnateur doit être signalé à l'Agence de la biomédecine.

Le coordonnateur :

- veille à l'application du règlement intérieur ;
- est responsable de l'organisation et de la coordination des activités du CDPI ;

- veille à la concertation entre les praticiens agréés et les autres membres de l'équipe ;
- est en charge, en lien avec les autres praticiens, de l'ensemble des données du rapport annuel d'activité ;
- peut faire le lien avec l'Agence de la biomédecine et la direction de son établissement pour ce qui relève des enjeux administratifs.

II.3.c. – Réunions de concertation pluridisciplinaires du CDPI

Afin de garantir une bonne coordination de l'ensemble des équipes participant au DPI, des réunions de concertation pluridisciplinaires sont organisées régulièrement et leur fréquence est définie dans le règlement intérieur.

Ces réunions ont pour objectifs notamment de faire le point sur les dossiers en cours, en particulier sur les aspects de faisabilité de l'AMP et du diagnostic génétique et, le cas échéant, l'état des décisions du CPDPN.

Des praticiens de l'AMP, biologique et clinique, et de la génétique doivent être présents et, le cas échéant, les autres professionnels impliqués dans la gestion médicale du dossier des couples ou des femmes non mariées pris en charge, notamment conseiller en génétique, psychiatre ou psychologue. Dans la mesure du possible le ou la secrétaire du centre de DPI assiste aux réunions.

Les éléments discutés font l'objet d'un compte-rendu conservé dans le dossier médical informatisé de chaque couple ou femme non mariée.

II.4. – *Management de la qualité et vigilances*

II.4.a. – Management de la qualité

Un dispositif de management de la qualité est mis en place pour les activités d'AMP, de cytogénétique, y compris moléculaire, et de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires appliquées au DPI.

L'ensemble des dispositions décrites dans le chapitre des dispositions générales du système qualité de l'arrêté relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP s'applique pour la partie AMP du DPI. Les activités de diagnostic génétique font l'objet d'une accréditation (7). Le système qualité du laboratoire s'applique aux actes diagnostiques du DPI.

L'organisation des interfaces entre les trois composantes du DPI (médecine et biologie de la reproduction, diagnostics cytogénétique et génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires) est décrite dans un règlement intérieur qui précise le fonctionnement et l'articulation de ces trois composantes et notamment la mise en place d'une organisation visant à l'amélioration continue et au respect des exigences réglementaires des produits/activités/prise en charge ainsi qu'à la satisfaction des patients/couples concernés. Les principes de cette organisation peuvent s'appuyer sur ceux de la norme ISO 9001. Des éléments spécifiques à ces activités portent sur le prélèvement de cellules embryonnaires qui est effectué dans la pièce affectée à la fécondation *in vitro* ou dans la pièce adaptée à l'activité de prélèvement embryonnaire du laboratoire d'AMP du CDPI. En application de l'arrêté des règles de bonnes pratiques en AMP, cette pièce est aux conditions environnementales contrôlées (notamment en classe D, définie dans les normes ISO 14644 et 14698 aux plans particuliers et microbiologiques). Les moyens sont mis en œuvre pour limiter le risque de contamination par de l'ADN. Les modalités de transport des échantillons entre le laboratoire d'AMP du CDPI et le laboratoire autorisé pour la réalisation d'examen de génétique sur la ou les cellules embryonnaires font l'objet de procédures, notamment en terme de traçabilité.

Les laboratoires de diagnostic génétique sur cellules embryonnaires sont soumis aux exigences d'un contrôle qualité externe régulier. Les laboratoires de DPI autorisés en France sont en charge d'organiser le cas échéant ce contrôle qualité au niveau national, ou d'adhérer à un programme international de contrôle qualité.

Le diagnostic génétique préimplantatoire moléculaire nécessitant au préalable une amplification de l'ADN doit prendre en compte le risque de contaminations exogènes ou encore d'amplification d'un seul des allèles présents dans la cellule (« *allele drop out* »). Pour limiter ce risque, il est recommandé que les techniques de génétique moléculaire soient pratiquées dans un environnement contrôlant le risque de contamination par de l'ADN.

- Responsable de la qualité et management de la qualité :

Les personnes en charge de la qualité sont identifiées dans les différents organigrammes. L'organisation de la gestion de la qualité et notamment les interfaces entre les différentes composantes du DPI (AMP, diagnostic cytogénétique et génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires) sont décrites dans le règlement intérieur. Un document validé par les trois composantes et contractuel d'un mode de fonctionnement entre les trois entités devra préciser les modalités d'organisation au regard de la gestion du dispositif qualité. La personne responsable (PR) ou le coordonnateur du CDPI veille au respect des dispositions législatives et réglementaires, notamment celles relatives à la qualité, la sécurité et la traçabilité des gamètes, des embryons et des biopsies embryonnaires.

- Documentation :

Les établissements autorisés à pratiquer le DPI conservent l'ensemble des documents relatifs aux diagnostics réalisés dans des conditions garantissant la confidentialité et la sécurité des informations collectées.

Le centre d'AMP et les laboratoires de génétique du CDPI disposent d'un ensemble de procédures et de modes opératoires validés intégrant les spécificités de leur fonctionnement pluridisciplinaire et les modalités de communication entre les différentes parties.

Ces documents sont conservés dans des conditions permettant d'assurer la sécurité et la confidentialité des informations recueillies pour une durée identique à celles du dossier médical.

- Dossier médical :

L'accès aux informations cliniques et biologiques nécessaires à la prise en charge des couples ou des femmes non mariées et à la bonne coordination des équipes composant le CDPI est organisé au sein des différentes composantes du CDPI, à savoir le centre d'AMP et les laboratoires de diagnostic génétique et le cas échéant avec les cliniciens partenaires en charge du suivi médical du couple ou de la femme non mariée.

Le compte-rendu de chaque tentative d'AMP et les résultats des examens génétiques pratiqués sur les embryons sont inclus dans le dossier médical. Ces éléments sont mis à disposition du clinicien et transmis aux couples ou aux femmes non mariées pris en charge.

Les centres de DPI conservent les informations relatives aux diagnostics dans des conditions garantissant la confidentialité (8).

Si le dossier médical est tenu sous forme informatique, les règles de sécurité, 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 centre de DPI.

Les acteurs intervenant dans la prise en charge des couples ou des femmes non mariées s'assurent de la saisie et de la mise à jour en temps utile des informations contenues dans le dossier médical. Les saisies et les modifications éventuelles sont tracées.

Les éléments du dossier médical sont conservés durant 20 ans à compter de la date du dernier séjour de son titulaire dans l'établissement ou de la dernière consultation externe (9). Le consentement écrit et les doubles de la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques des personnes concernées ainsi que les comptes rendus d'examens de biologie médicale commentés et signés sont conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée, dans le respect du secret professionnel.

Les comptes rendus d'examens des caractéristiques génétiques et leur commentaire explicatif sont conservés par les laboratoires pendant une durée de trente ans (10).

- Registre :

Les tentatives d'AMP réalisées dans le cadre du DPI sont également soumises à déclaration dans le Registre national d'assistance médicale à la procréation mis en place par l'Agence de la biomédecine.

- Traçabilité et identito-vigilance :

Les CDPI mettent en place un système pour assurer la traçabilité et l'identification des patients, des embryons et des biopsies embryonnaires à toutes les étapes de la prise en charge. Un dispositif permettant une bonne traçabilité et la maîtrise du risque lié aux erreurs d'identification est mis en place.

Le recueil de l'identité est la première étape de prise en charge des couples ou des femmes non mariées et l'enregistrement des données relatives à l'identité des personnes dans le système d'information suit les règles définies dans la charte d'identito-vigilance que l'établissement ou le laboratoire doit avoir mis en place (11).

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

Les dispositions communes à toute prise en charge en AMP sont appliquées notamment la culture des embryons doit garantir leur identification individuelle dans le respect des règles d'identito-vigilance nationales en vigueur, déclinées dans l'établissement. Les embryons sont identifiés de façon à pouvoir les tracer tout au long de la procédure.

Les procédures relatives aux dispositions de traçabilité spécifiques au DPI concernent le couple ou la femme non mariée, le prélèvement de cellules embryonnaires et le diagnostic génétique sur ces cellules embryonnaires incluant aussi la transmission du résultat des examens, pour chaque embryon portant un numéro unique à chaque tentative.

Un double contrôle par une seconde personne ou via un système électronique qualifié pour les étapes identifiées comme critiques est recommandé. Ces vérifications sont tracées. Des procédures claires et détaillées permettent aux personnels concernés de bien identifier ces étapes.

II.4.b. – Gestion des risques

Les CDPI établissent et mettent en œuvre un processus d'amélioration continue de la qualité et de gestion des risques.

- Gestion des risques *a priori* :

Une cartographie des risques est établie et met en œuvre des mesures visant à une meilleure maîtrise de ceux-ci, à partir de l'analyse des risques réalisée par les trois composantes du DPI (AMP, diagnostics cytogénétique et génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires) et leurs interfaces. Ces mesures font l'objet d'une synthèse annuelle présentée dans le bilan 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(s) l'établissement(s) de santé concernés, par exemple lors de la revue de direction prévue dans le cadre des accréditations Cofrac.

La participation à un contrôle qualité externe, le cas échéant mis en œuvre au niveau national, voire international, est préconisée (12). Il est également préconisé qu'un contrôle qualité périodique visant à vérifier le résultat de l'examen génétique sur les embryons non transférables avant leur destruction soit mis en place.

- Gestion des risques *a posteriori* :
 - Gestion des non-conformités :

Une procédure définit les modalités pour identifier et gérer les non-conformités ; toute observation d'une non-conformité dans le cadre de la mise en œuvre d'un DPI doit être identifiée et enregistrée.

Les causes sont recherchées et des mesures correctrices et préventives sont mises en place et partagées avec les personnels concernés. Ces mesures font l'objet d'une évaluation par l'équipe du CDPI après leur application.

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

Certaines non-conformités doivent donner lieu à une déclaration de vigilance qui selon sa nature relèvera soit de la réactovigilance (13), de la matériovigilance (14), de l'AMPvigilance (15), voire de la déclaration des événements indésirables graves associés aux soins (EIGS [16]) en lien avec l'ARS.

La revue périodique des non-conformités par les personnes en charge de la qualité et les membres de l'équipe pluridisciplinaire de CDPI permet le suivi et la clôture des événements ainsi que l'évaluation des actions mises en œuvre dans le cadre d'un processus d'amélioration continue de la qualité, d'autant que les mesures correctives sont susceptibles de concerner les différentes entités du CDPI (identification, conditionnement, transport des échantillons...).

- Dispositif de vigilances relatif au DPI :

Les incidents survenant dans le contexte du DPI et entrant dans le champ de l'AMP Vigilance sont relatifs à la prise en charge en AMP du couple ou de la femme non mariée et incluent des incidents spécifiques au DPI, notamment lors de l'étape de biopsie embryonnaire, pouvant aboutir à la perte de l'embryon ou, dans le cas d'un défaut de traçabilité, aboutissant au transfert d'un embryon atteint.

Une procédure spécifique doit être disponible en cas de discordance des résultats, tant au niveau du centre d'AMP que du laboratoire effectuant l'examen génétique. Ces incidents doivent être signalés, par le professionnel qui les constate, au correspondant local d'AMP vigilance (CLA) ou à son suppléant selon des modalités précisées dans le règlement intérieur du CDPI et les procédures définies. Ces correspondants, situés au sein du centre d'AMP, doivent être connus par les personnels des trois composantes (AMP, diagnostic cytogénétique et génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires). Ils ont en charge notamment la déclaration d'AMP vigilance à l'Agence de la biomédecine et la réalisation des enquêtes de vigilance. A défaut, le signalement de cet événement de vigilance peut être fait à un correspondant identifié d'une autre vigilance réglementaire qui le transmettra au CLA ou à son suppléant selon les modalités précisées dans le règlement intérieur du CDPI.

Lors de la survenue d'un effet indésirable ou d'un incident tels que définis dans la réglementation en vigueur (17), l'enquête mise en œuvre par le correspondant local a notamment pour but d'apprécier le risque de récurrence et les conséquences de l'événement afin de mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures correctives.

Tout événement indésirable grave survenant lors de la réalisation d'un DPI, incluant les erreurs de diagnostic, doit être signalé dans le cadre du système de signalement interne des événements indésirables de l'établissement autorisé pour le DPI par le responsable assurance qualité du laboratoire diagnostique ou la personne responsable de la qualité du CDPI. La PR du centre d'AMP en est informée. Selon la nature de cet événement, il pourra faire l'objet d'une déclaration au dispositif de vigilance concerné.

II.5. – Rapport annuel d'activité

Tout CDPI autorisé est tenu de présenter à l'agence régionale de santé et à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel d'activité dont la forme et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine.

Le rapport doit être validé par les praticiens agréés de chaque domaine (prélèvement de cellules embryonnaires, cytogénétique, génétique moléculaire) avant la transmission à l'Agence de la biomédecine.

II.6. – Relations avec les autres centres

II.6.a. – Relations avec les autres CDPI

Les centres de DPI s'attachent à partager leurs procédures techniques et médicales avec les centres qui en font la demande.

II.6.b. – Lien avec les CPDPN

Il fait partie des missions des CPDPN de poser l'indication de recourir au DPI (18).

Des réunions régulières du CPDPN rattaché au CDPI sont organisées au cours desquelles les praticiens du CDPI présentent les demandes des couples ou des femmes non mariées en vue d'un DPI.

Ces réunions de concertation associent les praticiens du CPDPN et le ou les praticiens agréés pour les activités de DPI. La faisabilité du DPI est évaluée et confirmée par les praticiens agréés du CDPI et par l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire d'AMP.

Chaque indication de recourir au DPI retenue après cette concertation conduit le CPDPN à établir une attestation de recours au DPI, signée par un médecin qualifié en génétique médicale, membre du CPDPN de l'établissement dans lequel le DPI est autorisé (19).

Le CPDPN auquel le CDPI est rattaché est une source de compétence pouvant être utilisée par les autres CPDPN, non rattachés à un CDPI, des régions dont sont originaires les couples ou les femmes non mariées, notamment lorsque ceux-ci les ont sollicités pour une indication de recourir au DPI. Dans ces situations, ces CPDPN organisent des réunions de concertation en mobilisant le cas échéant les compétences du CPDPN rattaché à un CDPI. Chaque indication de recourir au DPI, retenue après cette concertation, peut conduire le CPDPN à établir une attestation de recours au DPI, signée par un médecin qualifié en génétique médicale, membre du CPDPN. Cette attestation ne présage pas de la faisabilité du DPI.

II.6.c. – Relations avec d'autres professionnels de l'AMP

L'organisation de la prise en charge des couples ou des femmes non mariées nécessite fréquemment la collaboration avec d'autres professionnels de l'AMP et structures externes au CDPI, de façon à limiter au maximum les déplacements des couples ou des femmes non mariées tout en garantissant un suivi adapté.

Dans les situations où un don de gamètes est nécessaire, les collaborations sont organisées avec un centre d'AMP autorisé pour cette activité.

Les modalités et partages de prise en charge entre les professionnels correspondants et les CDPI doivent être organisés, notamment le partage du protocole spécifique de prise en charge du couple ou de la femme non mariée en AMP en vue du DPI.

III. – L'organisation de la pratique des différentes étapes du DPI

La pratique du DPI requiert l'organisation et la coordination de consultations et d'actes techniques biologiques hautement spécialisés tant dans le champ de l'AMP que dans celui de la génétique médicale.

III.1. – L'assistance médicale à la procréation

III.1.a. – AMP Clinique

La prescription des examens biologiques habituellement réalisés avant toute tentative d'AMP et de stimulation ovarienne est sous la responsabilité d'un clinicien du centre clinico-biologique d'AMP du CDPI au sein duquel sera effectuée la ponction ovocytaire en vue de la fécondation *in vitro* ultérieure. Ces examens biologiques et les échographies du suivi de la stimulation ovarienne peuvent être réalisés dans des centres clinico-biologiques d'AMP ou avec d'autres professionnels localisés à proximité du lieu de vie du couple ou de la femme non mariée.

Le cas échéant, le CDPI assure la coordination de la stimulation avec le centre d'AMP extérieur, proche du lieu de vie du couple ou de la femme non mariée. Le centre d'AMP local doit transmettre les informations relatives à la stimulation, permettant au CDPI d'effectuer le monitoring.

III.1.b. – AMP biologique

- La fécondation *in vitro* et la culture embryonnaire :

La fécondation *in vitro* (FIV) et la culture embryonnaire sont réalisées dans le CDPI en se conformant aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP.

- Le prélèvement de cellules embryonnaires :

L'étape de biopsie embryonnaire peut être réalisée à partir des embryons frais ou à partir d'embryons décongelés. Le cas échéant, le transport d'ovocytes ou d'embryons congelés dans un autre centre est organisé au préalable par le CDPI où le couple ou la femme non mariée a été admis.

La biopsie embryonnaire est réalisée sous la responsabilité d'un praticien disposant de l'agrément spécifique et au vu de l'attestation établissant l'indication du diagnostic et le consentement du couple ou de la femme non mariée.

Le prélèvement de cellule(s) embryonnaire(s) consiste en deux étapes principales : l'ouverture de la zone pellucide et le recueil de cellule(s) pour l'analyse génétique.

Les cellules embryonnaires sont déposées sur une lame dans le cas d'un examen cytogénétique par FISH ou rincées et collectées dans un tube en vue d'examen de cytogénétique moléculaire ou de génétique moléculaire.

Dans le cas d'un échec de l'analyse génétique ou d'un résultat incomplet sur le prélèvement initial, un deuxième prélèvement du même embryon peut être réalisé si la qualité embryonnaire le permet.

Une attention particulière est portée à l'identification des lames ou des tubes afin d'assurer le lien entre l'embryon, le prélèvement cellulaire et le résultat de l'examen génétique.

- Le transport des échantillons :

Les lames ou les tubes contenant la ou les cellules embryonnaires prélevées sont transmis accompagnés d'une copie de l'attestation établissant l'indication du diagnostic et du formulaire de consentement du couple ou de la femme non mariée au praticien agréé pour pratiquer l'examen de cytogénétique, y compris moléculaire, ou l'examen de génétique moléculaire. (20)

III.2. – *La génétique médicale*

III.2.a. – Génétique clinique

Un médecin du CPDPN, titulaire du diplôme d'études spécialisées de génétique médicale ou d'un diplôme équivalent, atteste que le couple ou la femme non mariée du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Ce médecin s'assure de la disponibilité de l'ensemble des informations médicales nécessaires en lien avec la maladie génétique faisant l'objet de la demande de DPI. Cette démarche est réalisée en concertation avec les professionnels agréés pour le diagnostic biologique sur cellules embryonnaires du centre de DPI.

Le consentement éclairé en vue de l'examen des caractéristiques génétiques est recueilli par écrit par le professionnel qualifié en génétique en charge de l'information ; il peut s'agir d'un professionnel qualifié en génétique ou du conseiller en génétique du CDPI ou d'autres professionnels qualifiés en génétique, en charge du suivi du couple ou de la femme non mariée et le cas échéant de leur famille, notamment en cas d'éloignement géographique.

III.2.b. – Génétique biologique

Les examens à visée diagnostique pratiqués sur un prélèvement embryonnaire font l'objet, au préalable, d'une mise au point technique. Cette mise au point a recours à des prélèvements biologiques du couple ou de la femme non mariée et, le cas échéant, de leurs apparentés.

Dans l'hypothèse d'un DPI réalisé dans un processus d'AMP incluant les gamètes d'un tiers donneur, il est possible que la technique de mise au point du diagnostic génétique utilisée révèle des caractéristiques génétiques concernant le tiers donneur. Dans cette situation de DPI, au moment du don, le tiers donneur de gamètes sera informé dans la mesure du possible par un médecin qualifié en génétique ou un conseiller en génétique, ou à défaut par tout médecin du centre de don exerçant en lien avec une équipe de génétique, que certaines techniques de mise au point seront réalisées. Dans l'hypothèse où le résultat des analyses réalisées permettait d'identifier, chez le tiers donneur, une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins celui-ci pourrait être recontacté par un médecin œuvrant au sein d'une l'équipe pluridisciplinaire chargée des personnes asymptomatiques (21), pour une prise en charge réalisée dans les conditions fixées par la réglementation en vigueur en matière de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétique d'une personne (22). Dans certaines situations (les maladies génétiques à révélation tardive par exemple maladies à expansion de triplets), un double don, pourrait être proposé au couple ou la femme non mariée par l'équipe du CDPI. Les techniques de mise au point indirectes, limitant le risque de diagnostic chez le tiers donneur, sont mises en œuvre si la qualité du DPI réalisé est équivalente aux techniques de mise au point directes.

Les praticiens agréés mettent en œuvre le diagnostic biologique sur cellules embryonnaires après avoir vérifié la présence des formulaires de consentement signés et les documents accompagnant ces différents échantillons biologiques.

Le laboratoire doit pouvoir fournir une information relative à l'évaluation du risque d'erreur associé à l'examen diagnostique réalisé. Cette information est préalablement présentée et discutée avec le couple ou la femme non mariée lors de la consultation pluridisciplinaire et incluse dans les documents qui leur sont remis.

Seule la pathologie liée à l'anomalie génétique parentale susceptible d'être transmise est recherchée sur le prélèvement de cellules embryonnaires et quelle que soit la technique utilisée, seul le résultat de la recherche de l'anomalie génétique en lien avec la maladie familiale dont l'indication a été validée par le CPDPN fait l'objet d'un compte rendu. En cas d'utilisation d'une technique non ciblée, l'utilisation de filtres d'analyse pour l'interprétation des données permettant de cibler l'anomalie génétique familiale doit être privilégiée.

Le praticien agréé est seul habilité à signer le compte-rendu de l'examen génétique fourni pour chaque cohorte d'embryons. Le compte-rendu indique le statut de chaque embryon relatif au risque de la maladie génétique recherchée. Un échec de l'examen est rapporté. Ce compte-rendu est adressé aux praticiens de l'équipe pluridisciplinaire du CDPI qui prennent en charge le couple ou la femme non mariée.

Le compte-rendu de l'examen génétique des embryons biopsiés est conservé pour une durée de 30 ans (23) et une copie est disponible dans le dossier du couple ou de la femme non mariée.

III.2.c. – Génétique moléculaire

Les examens sont réalisés à partir d'une ou de quelques cellules embryonnaires collectées dans un tube. Le choix de la technique de génétique moléculaire mise en œuvre relève de la responsabilité du biologiste agréé. Le diagnostic direct porte sur la mutation causale, le diagnostic indirect utilise des marqueurs polymorphes informatifs.

III.2.d. – Cytogénétique

Le diagnostic cytogénétique est réalisé à partir de prélèvements cellulaires fixés sur lame ou de prélèvements cellulaires recueillis dans un tube. Le choix de la technique mise en œuvre relève de la responsabilité du biologiste agréé.

III.3. – Communication du résultat de l'AMP avec DPI au couple

Un praticien de l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire d'AMP ou un des praticiens du CDPI informe le couple ou la femme non mariée, préalablement au transfert, des résultats de la FIV-DPI. Cette information porte, en cas de transfert immédiat, sur le nombre d'embryons obtenus, le nombre d'embryons biopsiés et transférables et, le cas échéant, cryoconservés. Dans le cas de prise en charge différée (congélation de la cohorte d'embryons après FIV), une information succincte sur le nombre d'embryons congelés est délivrée immédiatement et une consultation est pratiquée avant le transfert embryonnaire. Cette information du couple ou de la femme non mariée est tracée dans le dossier.

Après le DPI, un ou deux embryons indemnes ayant la morphologie requise peuvent faire l'objet d'un transfert intra-utérin immédiat en vue d'une grossesse. Le transfert d'un seul embryon est privilégié. Les embryons indemnes non transférés ayant la morphologie requise sont cryoconservés en vue d'un transfert ultérieur. Le couple, ou la femme non mariée, est informé de la cryoconservation d'embryons indemnes après biopsie.

Le couple, ou la femme non mariée, s'il n'a plus de projet parental, est informé que des embryons cryoconservés peuvent, ultérieurement, soit être accueillis par un autre couple ou une femme non mariée, soit faire l'objet d'une recherche ou d'un arrêt de leur conservation. Dans le cadre de la procédure d'accueil d'embryon, les conditions d'évaluation préalable de la faisabilité de l'accueil de l'embryon sont prévues par les règles de bonnes pratiques en AMP. Celles-ci prévoient qu'une équipe pluridisciplinaire vérifie les critères médicaux d'éligibilité et peut, si besoin, s'appuyer chaque fois que nécessaire sur l'avis d'un spécialiste pour mener à bien cette évaluation. Parmi ces critères figure l'absence de risque connu de transmission d'une anomalie génétique grave. Dans le contexte d'un DPI, la notion fréquente de risque génétique résiduel et l'absence d'information possible des couples ou des femmes non mariées receveurs, sera prise en compte par les professionnels du CDPI pour cette évaluation. Si les critères médicaux d'acceptabilité d'éligibilité ne sont pas remplis, le couple ou la femme en sont informés lors des échanges relatifs au devenir des embryons conservés.

Le couple ou la femme non mariée peut consentir à ce que les embryons non transférables fassent l'objet d'un don à la recherche dans les conditions prévues par la loi (24).

IV. – Le parcours patient

IV.1. – La demande de diagnostic préimplantatoire

S'agissant du diagnostic d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, une équipe spécialisée en génétique est souvent déjà présente auprès du couple ou de la femme non mariée. Une information par ces professionnels sur les différentes options, incluant les possibilités de diagnostic prénatal ou de DPI a souvent déjà donné lieu à une réflexion de la part du couple ou de la femme non mariée. La demande de DPI par le couple ou la femme non mariée a pu aussi faire l'objet d'une évaluation par le CPDPN de leur région d'origine.

IV.1.a. – L'accès au centre de diagnostic préimplantatoire

Les conditions d'accès font l'objet d'une procédure écrite annexée au règlement intérieur du CDPI et d'une information qui est diffusée la plus largement possible auprès des professionnels et des couples ou des femmes non mariées. Figurent notamment dans cette procédure les horaires et le dispositif (adresse postale, mail, téléphone) permettant d'entrer en contact avec le CDPI.

Le CDPI dispose, sur le site internet de l'établissement, d'un espace spécifique rappelant la réglementation et permettant notamment de délivrer des informations pratiques (accessibilité, mode de saisine, personnes référentes...).

La brochure élaborée par l'Agence de la biomédecine est un support complémentaire d'information globale sur la procédure de DPI et sur les CDPI.

IV.1.b. – La demande et la constitution du dossier

La demande de DPI est formulée par écrit par le couple, ou la femme non mariée ou, à sa demande, par un médecin de son choix auprès d'un CDPI.

Pour être ouvert le dossier initial contient au minimum :

- les coordonnées administratives des 2 membres du couple ou de la femme non mariée ;
- les coordonnées du médecin traitant, le cas échéant celles du médecin généticien, voire celles du CPDPN de la région d'origine ;
- l'indication du diagnostic préimplantatoire.

A réception de ces documents, le dossier est ouvert.

Un échange est organisé entre le couple ou la femme non mariée ou le médecin correspondant et un professionnel du CDPI permettant au besoin de compléter les informations tant sur le plan génétique que sur le plan de l'AMP.

Dans le cas d'une téléconsultation, son organisation doit être compatible avec les dispositions réglementaires en vigueur (25).

Lorsqu'un CDPI n'est pas en capacité de développer une indication de DPI, il oriente le couple ou la femme non mariée vers un centre qui a déjà développé cette indication. Un courrier d'orientation est transmis au couple ou à la femme non mariée et/ou au médecin de son choix. Ce courrier précise les centres où l'indication est disponible.

IV.1.c. – Information du couple ou de la femme non mariée

L'information doit être claire et adaptée au niveau de compréhension du couple ou de la femme non mariée afin qu'il ou elle puisse prendre une décision éclairée. Un ou des entretiens sont organisés avec différents professionnels du CDPI.

Le DPI est une technique qui est incluse dans l'ensemble des possibilités proposées au couple ou à la femme non mariée dans le cadre de son projet parental.

L'information aborde aussi les dispositions juridiques en rapport avec l'indication du DPI et les techniques d'AMP, les délais de prise en charge, les chances de succès et les possibilités d'arrêt du processus à chaque étape, à l'initiative du couple ou de la femme non mariée ou du fait des résultats des bilans et techniques mises en œuvre. En tant que besoin, un entretien avec un psychologue est proposé.

- Information relative à l'assistance médicale à la procréation :

L'information porte notamment sur :

- la technique d'AMP y compris la biopsie embryonnaire et les taux de réussite en termes 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 après AMP ;
- la prise en charge requise dans le cas d'un recours à un don de gamètes pour la mise en œuvre du DPI ;
- les examens à réaliser pour la prise en charge en AMP ;
- le cas échéant, le fait qu'une partie de la procédure d'AMP (stimulation) peut être réalisée en lien avec des professionnels proches du domicile du couple ou de la femme non mariée.

- Information relative au diagnostique génétique :

L'information porte notamment sur :

- le fait que seule la pathologie liée à l'anomalie génétique parentale susceptible d'être transmise peut-être recherchée chez l'embryon au cours des examens conduisant au diagnostic ;
- le mode de transmission et le risque de récurrence de l'affection génique ou chromosomique ;
- les modalités techniques du DPI (examen de cytogénétique et/ou génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires) ;
- la mise au point technique préalable, les différentes phases du diagnostic génétique et les délais de réalisation ;
- la nécessité éventuelle d'obtenir des prélèvements du couple ou de la femme non mariée et de leurs apparentés préalablement à la démarche pour mise au point diagnostique ;
- le degré de fiabilité des examens réalisés et leurs limites ;
- en cas de grossesse, des possibilités, de réaliser un diagnostic prénatal ou d'autres examens qui pourront être proposés ;
- en cas de diagnostic sur un embryon de l'anomalie ou des anomalies recherchées, les 2 membres du couple ou la femme non mariée, s'ils confirment leur intention de ne pas poursuivre leur projet parent en ce qui concerne cet embryon, de la possibilité de consentir à ce que celui-ci fasse l'objet d'une recherche dans les conditions prévues par la loi (26).

IV.1.d. – Consentements

Le couple, ou la femme non mariée, est informé que le recueil du consentement sera nécessaire à différents moments de la prise en charge afin d'attester des informations échangées, de leur bonne compréhension et de s'assurer de son souhait de poursuivre la démarche. Les consentements signés par le couple ou la femme non mariée, après avoir reçu une information claire et adaptée, sont recueillis par les professionnels du CDPI à chaque étape de la démarche. Ils sont conservés dans le dossier médical du couple ou de la femme non mariée.

En premier lieu, le consentement du couple ou de la femme non mariée sera recueilli en vue de la présentation du dossier de demande de DPI auprès du CPDPN.

IV.2. – Examen de la demande par le CDPI et avis du CPDPN

IV.2.a. – Examen de la demande par l'équipe du CDPI

Le dossier constitué par un professionnel du CDPI, est discuté au cours d'une ou plusieurs réunions de concertation pluridisciplinaire du CDPI afin de reprendre l'ensemble des éléments disponibles, faire un bilan relatif à la faisabilité en termes de génétique et d'AMP et le cas échéant, d'organiser la présentation du dossier au CPDPN.

Sur le plan de l'AMP, l'évaluation du dossier est réalisée selon les critères cliniques et biologiques de prise en charge des couples ou des femmes non mariées définis et régulièrement revus par l'équipe d'AMP. Le cas échéant, différents facteurs tels que le bilan de la réserve ovarienne peuvent être pris en compte dans la prise en charge des couples ou des femmes non mariées afin d'apprécier les chances de succès du DPI.

Sur le plan génétique, l'évaluation porte sur la faisabilité technique de l'analyse génétique sur prélèvement embryonnaire en fonction du diagnostic et des échantillons nécessaires pour la mise au point et la réalisation du DPI.

IV.2.b. – Examen de la demande par le CPDPN en vue de la délivrance de l'attestation d'indication à un DPI

Le dossier du couple ou de la femme non mariée est présenté par un membre du CDPI et examiné lors d'une réunion du CPDPN de l'établissement du CDPI au cours de laquelle au moins un praticien agréé du CDPI est présent. Le consentement écrit du couple ou de la femme non mariée en vue de la présentation de son dossier de demande de DPI auprès du CPDPN de l'établissement, recueilli préalablement par écrit par un des professionnels du CDPI, est joint au dossier examiné. Le cas échéant, l'avis du CPDPN local ayant examiné le dossier préalablement est également joint.

Lorsque l'indication d'un diagnostic sur l'embryon est retenue par le CPDPN, le médecin qualifié en génétique de ce CPDPN délivre l'attestation permettant la réalisation du DPI chez le couple ou la femme non mariée qui, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Si un CPDPN non rattaché à un CDPI est amené à examiner une demande de DPI, il précise au couple ou à la femme non mariée qu'une attestation devra être délivrée par le CPDPN rattaché au CDPI.

Certaines situations particulières peuvent nécessiter plusieurs présentations au CPDPN si les éléments initiaux sont insuffisants pour donner un avis éclairé.

La validation d'une indication de DPI engage le CPDPN à accompagner le couple dans une demande de diagnostic prénatal, y compris en cas de grossesse spontanée du couple.

Le CPDPN conserve une copie de l'attestation.

IV.2.c. – Retour d'information au couple ou à la femme non mariée

Le couple, ou la femme non mariée, est informé de la présentation de son dossier de demande de DPI par l'équipe du CDPI et, le cas échéant, de l'avis du CPDPN rattaché au CDPI par un médecin qualifié en génétique de ce CPDPN ou par un professionnel du CDPI.

Si l'indication d'un DPI est retenue par le CPDPN du CDPI, l'attestation est remise au couple ou à la femme non mariée lors d'une consultation. Elle comporte le nom du médecin qui a signé cette attestation et le CPDPN dans lequel il exerce.

Si l'indication d'un DPI n'est pas retenue, le couple, ou la femme non mariée, est informé lors d'un entretien avec le généticien du CPDPN du CDPI ou avec un professionnel du CDPI. Dans tous les cas, un document écrit précisant le ou les motifs de non prise en charge dans le cadre d'un DPI est adressé au couple ou à la femme non mariée (27). Des possibilités de soutien psychologique sont présentées.

IV.3. – La planification du DPI et le parcours patient

Les CDPI s'efforcent de mettre en œuvre les moyens permettant de limiter au maximum le délai d'attente. La mise au point technique en vue du diagnostic, nécessitant parfois des prélèvements familiaux et des analyses complexes, peut entraîner des délais supplémentaires. La mise au point est également susceptible d'échouer.

La prise en charge des couples ou des femmes non mariées en vue de DPI dans un contexte viral ou intégrant un don de gamètes peut s'accompagner de délais supplémentaires.

Les informations relatives au délai de prise en charge sont communiquées au couple ou à la femme non mariée qui est tenu au courant de tout délai supplémentaire non prévu.

IV.3.a. – La consultation pluridisciplinaire

Un ou des entretiens sont organisés avec différents professionnels du CDPI afin de compléter l'information et de répondre aux questions du couple ou de la femme non mariée, notamment sur :

- la réactualisation des éléments du dossier médical et de l'histoire familiale du couple ou de la femme non mariée ;
- la feuille de route pour la suite de la démarche d'AMP selon les éléments du bilan préalablement réalisé ;

- les modalités organisationnelles de prise en charge en AMP (bilans biologiques, monitoring de la stimulation ovarienne), avec éventuelle intervention d'un autre centre notamment plus proche du lieu de résidence du couple ou de la femme non mariée ;
- l'information sur les différentes phases du diagnostic génétique qui sera effectué sur cellules embryonnaires et le degré de fiabilité de ces examens ;
- le devenir des embryons obtenus en fonction de la qualité embryonnaire et du résultat de l'examen génétique.

Les éléments du dossier du couple ou de la femme non mariée sont revus. Les analyses ou examens supplémentaires nécessaires sont organisés ou prescrits. Les consentements nécessaires à la réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne, qu'il s'agisse des membres du couple ou de la femme non mariée ou de leur famille, seront recueillis avant la réalisation des examens génétiques. Les formulaires de consentement nécessaires lors de toute démarche d'AMP sont recueillis préalablement à la réalisation des techniques d'AMP et à chaque tentative.

Les situations pour lesquelles des mises au point supplémentaires sont nécessaires ou des prises en charge spécifiques en AMP, incluant les prises en charge en contexte viral ou avec don de gamètes, sont discutées avec le couple ou la femme seule durant la consultation pluridisciplinaire.

La consultation pluridisciplinaire permet de discuter des différentes étapes de la tentative et d'estimer les délais d'attente du couple ou de la femme non mariée jusqu'à la tentative.

Un courrier de synthèse est transmis au couple ou à la femme non mariée à l'issue de la consultation pluridisciplinaire.

IV.3.b. – Le consentement du couple ou de la femme non mariée au DPI

Après information du couple ou de la femme non mariée sur l'ensemble de la démarche incluant la prise en charge en AMP et les éléments tenant au diagnostic biologique sur la ou les cellules embryonnaires, le consentement du couple ou de la femme non mariée à la réalisation d'un diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* est recueilli par l'un des praticiens de l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire du CDPI en amont de la procédure d'AMP (28). Ce consentement exprimé sur un formulaire dont le contenu est fixé par arrêté, ainsi que la copie de l'attestation du CPDPN établissant la recevabilité du diagnostic, sont conservés dans le dossier médical du couple ou de la femme non mariée. Le consentement peut être révoqué à tout moment par l'un ou les deux membres du couple ou par la femme non mariée.

IV.3.c. – Mise au point du diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*

Les praticiens agréés pour la réalisation du diagnostic biologique à partir d'une ou plusieurs cellules embryonnaires s'assurent de la disponibilité des outils et des prélèvements biologiques (du couple ou de la femme non mariée, d'apparentés voire de tiers donneur) nécessaires à la mise au point technique dont la validation permettra d'entreprendre un diagnostic spécifique au couple ou la femme non mariée.

IV.3.d. – Communication du résultat de l'AMP avec DPI

Préalablement à la réalisation du DPI, une information sur le délai d'obtention des résultats des examens génétiques est fournie.

Préalablement au transfert embryonnaire, un praticien du CDPI informe le couple ou la femme non mariée des résultats de la FIV, incluant le nombre et la qualité des embryons obtenus. Un des praticiens de l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire d'assistance médicale à la procréation ou un des praticiens du CDPI remet au couple ou à la femme non mariée les résultats du diagnostic biologique en lui apportant les commentaires nécessaires. L'information comporte notamment une explication sur le risque d'erreur résiduel.

Cette information porte également sur la qualité de l'embryon en vue d'un transfert.

IV.3.e. – Le transfert embryonnaire et le suivi des tentatives

Le transfert d'embryon immédiat est réalisé dans le centre d'AMP du CDPI.

Le transfert d'embryon congelé peut être réalisé dans un autre centre clinico-biologique d'AMP autorisé. Dans tous les cas, le transfert d'un seul embryon est privilégié.

Le cas échéant, le CDPI communique au couple, ou à la femme non mariée, et au centre d'AMP qui réalisera le transfert d'un embryon congelé, ou de plusieurs, les résultats du DPI, notamment l'information relative au risque résiduel. En retour, le centre d'AMP qui réalisera le transfert d'embryon congelé s'engage à transmettre les informations concernant ce transfert ainsi que son issue.

Un compte-rendu de la tentative de DPI incluant notamment, les données d'AMP, le nombre d'embryons biopsiés, indemnes de la pathologie recherchée et congelés, est transmis au couple ou à la femme non mariée après chaque tentative. Le couple ou la femme non mariée est informé de la cryoconservation d'embryons indemnes de la pathologie recherchée et du devenir des embryons non transférables.

En cas de grossesse, un diagnostic prénatal peut être proposé selon les conditions réglementaires en vigueur.

Le couple, ou la femme non mariée, est informé, le cas échéant, des possibilités de renouvellement de la tentative, si aucun embryon indemne n'est obtenu ou si aucun transfert d'embryon(s) indemne(s) n'a permis

l'obtention d'une grossesse. Si des embryons congelés non diagnostiqués sont disponibles, les possibilités de biopsie embryonnaires et d'analyse diagnostique sur ces embryons sont présentées.

Dans tous les cas, une consultation avec un psychologue peut être proposée.

Les informations relatives au suivi et à l'issue de grossesse après DPI sont recueillies. L'information et le consentement relatifs au suivi des femmes et des enfants issus d'AMP sont présentés aux couples ou aux femmes non mariées dans le cadre du DPI.

V. – Le DPI-HLA

La loi prévoit, dans des cas particuliers, la possibilité de mettre en œuvre le diagnostic préimplantatoire d'une maladie génétique couplé au génotypage HLA ou DPI-HLA. Par dérogation et sous réserve d'avoir épuisé toutes les possibilités thérapeutiques (29), le diagnostic préimplantatoire peut être autorisé lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- le couple ou la femme non mariée a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;
- le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré, de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité du corps de l'enfant né du transfert de l'embryon *in utero* ;
- le diagnostic DPI-HLA a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter, d'une part, et de permettre l'application de la thérapeutique, d'autre part.

Le DPI-HLA consiste ainsi en la réalisation d'un DPI – pour un couple ou une femme non mariée à risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique grave – et inclut la recherche supplémentaire d'une compatibilité HLA (antigènes de leucocytes humains ou *human leukocyte antigen*). Il a pour objectif de traiter un enfant malade du couple ou de la femme non mariée, à partir d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques, provenant du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical, de l'enfant indemne de la maladie génétique conçu par AMP avec DPI.

La mise en œuvre du DPI-HLA, accompagnée le cas échéant de nouvelles tentatives de FIV⁴⁷ (30) est soumise à la délivrance d'une autorisation nominative délivrée par l'Agence de la biomédecine. Le dossier de demande d'autorisation est disponible sur le site de l'Agence de la biomédecine. Ce dossier est déposé par le CPDPN de l'établissement en charge de l'évaluation de la demande, après un ou plusieurs entretiens des 2 membres du couple ou de la femme non mariée avec un ou plusieurs médecins de l'équipe du CPDPN.

Ces entretiens ont pour but d'informer le couple ou la femme non mariée sur les dispositions législatives et réglementaires relatives au DPI-HLA, les différentes étapes de la procédure d'autorisation, les résultats susceptibles d'être obtenus à l'issue de ce diagnostic et leurs éventuelles conséquences sur les plans médical, psychologique et éthique. Au terme de ces entretiens, le ou les médecins consultés établissent une attestation cosignée par les deux membres du couple ou la femme non mariée certifiant que ces informations leur ont été fournies.

Toute demande de prise en charge médicale dans le cadre d'un DPI-HLA, y compris lorsqu'il est prévu que la technique soit réalisée à l'étranger, doit faire l'objet d'une discussion lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) rassemblant des professionnels justifiant des compétences nécessaires à la validation de l'indication de greffe de sang placentaire avant d'être présentée au CPDPN. Il appartient au CPDPN saisi d'une demande de DPI-HLA de s'assurer que l'indication de greffe de sang placentaire a bien été validée par la RCP avant de poser l'indication de recourir au DPI-HLA. En tant que de besoin, le CPDPN peut se rapprocher des professionnels impliqués : l'équipe en charge du patient malade et/ou la RCP qui a posé l'indication de greffe. Le dossier comprenant le compte rendu de cette RCP validant l'indication thérapeutique et le compte rendu du CPDPN validant l'indication du DPI sont transmis à l'Agence de la biomédecine, compétente pour autoriser la réalisation du diagnostic.

Si, après concertation, l'équipe pluridisciplinaire du CPDPN estime justifié le recours au DPI-HLA, un ou des médecins de l'équipe recueille par écrit le consentement des deux membres du couple ou de la femme non mariée et remplit avec eux une demande d'autorisation pour la réalisation de ce diagnostic. Cette demande est cosignée par les deux membres du couple ou par la femme non mariée et le ou les médecins concernés. Une copie de ces documents est remise au couple.

Si, après concertation, l'équipe pluridisciplinaire estime non justifié le recours au DPI-HLA, les motifs en sont précisés par écrit au couple ou à la femme non mariée demandeur, au terme d'un entretien avec un ou des médecins de l'équipe pluridisciplinaire. L'Agence de la biomédecine est informée de ces motifs.

Lorsque la demande est autorisée par l'Agence de la biomédecine, les différentes étapes techniques du parcours sont identifiées en termes de prise en charge en AMP et prélèvement de cellules embryonnaires. Outre la mise au point du test biologique pour le diagnostic de la maladie génétique, un génotypage HLA est effectué à partir du prélèvement cellulaire embryonnaire afin d'identifier le ou les embryons HLA compatibles avec l'enfant malade en attente de greffe.

En fonction de la complexité de ces situations, la prise en charge du couple ou de la femme non mariée tout au long du parcours de soins nécessite une attention particulière, prenant en compte les aspects médicaux et psychologiques relatifs à la maladie sévère, affectant le pronostic vital, d'un enfant du couple ou de la femme non mariée. Le risque d'une absence de compatibilité d'un embryon après DPI, le devenir des embryons non HLA compatibles, le risque d'évolution défavorable avant la possibilité de mise en œuvre du traitement doivent avoir été

clairement abordés avec le couple ou la femme non mariée. Cette prise en charge par l'équipe du CDPI se fait en lien avec les praticiens en charge de l'enfant malade.

- (1) Article L. 2141-2 du code de la santé publique.
- (2) Arrêté du 18 juin 2024 modifiant l'arrêté du 1^{er} juin 2015 déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire.
- (3) Arrêté du 5 octobre 2023 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation et abrogeant l'arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008.
- (4) Article R. 2131-36 du code de la santé publique.
- (5) Articles L. 6213-1 et suivants du code de la santé publique.
- (6) Article R. 2131-31 du code de la santé publique.
- (7) www.cofrac.fr.
- (8) Article R. 2131-33 du code de la santé publique.
- (9) Article R. 1112-7 du code de la santé publique.
- (10) Article R. 1131-20 du code de la santé publique.
- (11) 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.
- (12) Par exemple GenQA (<https://www.genqa.org/>).
- (13) La réactovigilance a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV), y compris dans le cadre de des recherches impliquant la personne humaine (ou études des performances) suivantes : recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales (mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique [CSP]) ; recherches non interventionnelles (mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP). Comme les autres vigilances mises en œuvre par l'ANSM, elle s'exerce sur les produits de santé après leur mise sur le marché pour permettre aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires pour protéger la santé publique. Elle comporte : la déclaration de tout incident ou risque d'incident ; l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations ; la réalisation de toutes études ou travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ; la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.
- (14) La matériovigilance s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, ainsi que dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine (ou investigations cliniques) suivantes : recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales (mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP) ; recherches non interventionnelles (mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP). La matériovigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves (définis à l'article L. 5212-2 du CSP) mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées.
- (15) Dispositif de vigilance en assistance médicale à la procréation (articles R. 2142-39 à R. 2142-49 du CSP).
- (16) EIGS : événements indésirables graves associés à des soins tels que définis à l'article L. 5212-2. Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins et aux structures régionales d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients.
- (17) Article R. 2142-41 du code de la santé publique.
- (18) Article R. 2131-10-1 du code de la santé publique.
- (19) Article R. 2131-23 du code de la santé publique.
- (20) Article R. 2131-25 du code de la santé publique.
- (21) Article R. 1131-5 du code de la santé publique.
- (22) Article L. 1131-1 et suivants du code de la santé publique.
- (23) Article R. 1131-20 du code de la santé publique.
- (24) Article L. 2141-4 du code de la santé publique.
- (25) Décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémedecine.
- (26) Article L. 2151-5 du code de la santé publique.
- (27) Article R. 2131-23 du code de la santé publique.
- (28) Article R. 2131-25 du code de la santé publique.
- (29) Article L. 1241-1 à L. 1241-7 du code de la santé publique.
- (30) Article L. 2131-4-1 du code de la santé publique.