

COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE

Séance du lundi 5 décembre 2022

Procès-verbal

Les membres du CMS

Étaient présents :

La vice-présidente :
Professeur Alexandra BENACHI

Étaient excusés :

Professeur Véronique HOUFFLIN DEBARGE
Docteur Françoise ROBERT

Professeur Nelly ACHOUR CHNEIWEISS
Docteur Geneviève BAJJAT
Docteur Mathilde BOURDON
Professeur Rosalie CABRY
Professeur Véronique DROUINEAUD
Professeur Patricia FAUQUE
Docteur Guillaume GORINCOUR
Professeur Catherine GUILLEMAIN
Docteur Isabelle HERON
Professeur Claude HOUDAYER
Professeur Sylvie JAILLARD
Professeur Jean-Marie JOUANNIC
Professeur Gaëtan LESCA
Professeur Nathalie MASSIN
Professeur Sophie MONNOT
Professeur Catherine NOGUES
Professeur Eric PASMANT
Docteur Olivier PIRRELLO
Professeur Marine POULAIN
Professeur Pierre RAY
Professeur Christophe ROUX
Professeur Damien SANLAVILLE
Professeur Caroline SCHLUTH-BOLARD
Docteur Nathalie SERMONDADE
Docteur Marjolaine WILLEMS

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Monsieur Marc DESTENAY, Directeur général par intérim

Direction générale médicale et scientifique

Professeur Michel TSIMARATOS, Directeur général adjoint
chargé de la politique médicale et scientifique

DPEGh

Professeur Philippe JONVEAUX
Docteur Pascale LEVY
Docteur Claire de VIENNE
Madame Audrey ZEBINA

Autres intervenants

Monsieur Samuel ARRABAL
Madame Emilie BESEGAI

ORDRE DU JOUR

Présentation des membres de la nouvelle mandature	4
Présentation de l'Agence de la biomédecine	4
Présentation de la direction procréation, embryologie et génétique humaines (DPEGh)	8
Règles de déontologie	11
Règlement intérieur	13
Approbation du procès-verbal de la séance du 21 juin 2022	15
Saisines	15
• N° 2022-P-01 « 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 » (Pascale Lévy)	15
• N° 2022-P-03 « Proposition de critères déterminant les situations médicales justifiant, chez une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée, la réalisation d'un examen de ses caractéristiques génétiques à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés » (Pascale Lévy)	23
• N° 2022-P-02 « Recommandations de bonnes pratiques en matière de diagnostic préimplantatoire » (Philippe Jonveaux)	29
• N° 2022-P-04 « Méthodologie de la mission d'appui et de conseil auprès des centres d'assistance médicale à la procréation » (Audrey Zebina)	35
Informations	41
• Comité national de suivi de la mise en œuvre de la loi de bioéthique du 2 août 2021 dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (Claire de Vienne)	41
• Groupe de travail « Dépistage prénatal non invasif des anomalies chromosomiques » (Philippe Jonveaux)	45
• Appel d'offres recherche « AMP, médecine fœtale et diagnostic génétique » (Nicolas Chatauret)	47
Questions diverses	47

COMPTE RENDU

La séance s'ouvre à 9 heures 35.

Session PEGh

Sous la vice-présidence du Professeur Alexandra Benachi

Marc Destenay accueille les membres du comité médical et scientifique (CMS) - collège PEGh de cette nouvelle mandature. La première partie de la séance donnera l'occasion de présenter l'Agence de la biomédecine, ses missions et son fonctionnement. Suivront les présentations de la Direction PEGh par le Professeur Philippe Jonveaux, des règles de déontologie et du règlement intérieur du CMS. Madame la vice-présidente prendra ensuite le relais pour engager la suite des travaux.

Il propose de procéder à un tour de table afin que les nouveaux membres du CMS se présentent.

Présentation des membres de la nouvelle mandature

Un tour de table est réalisé.

Présentation de l'Agence de la biomédecine

Marc Destenay rappelle que l'Agence de la biomédecine a été créée par la loi de bioéthique de 2004 et a été mise en place opérationnellement au début de l'année 2005. Elle s'est constituée à partir de l'Établissement français des greffes (partie prélèvement, greffe d'organes et de tissus), a intégré le Registre France Greffe de Moelle et s'est vu ajouter des missions complémentaires relatives à la procréation, à l'embryologie et à la génétique humaines. L'Agence a ouvert ses missions à l'ensemble des produits et des éléments du corps humain qui font notamment l'objet d'un don, à l'exception du sang, dans l'optique de soigner l'homme par l'homme. La raison d'être de l'Agence repose sur de grands principes que sont les valeurs d'équité, de transparence, d'éthique et de solidarité, innervés par la question du don anonyme, gratuit et volontaire.

Les grandes missions de l'Agence sont les suivantes :

- Mission de régulateur consistant à encadrer, évaluer, contrôler et accompagner les pratiques et les professionnels sur ses trois domaines de compétences (prélèvement et greffe d'organes et de tissus ; prélèvement et greffe de cellules souches hématopoïétiques ; procréation, embryologie et génétique humaines) ;

- Mission opérationnelle 24 heures/24 et 7 jours/7 en matière de répartition d'organes ;
- Mission de promotion du don confiée par le législateur, via des campagnes d'information et de communication nationale sur ses trois domaines de compétences.

En sa qualité d'opérateur de l'État, l'Agence est sous statut d'établissement public administratif. Elle ne fait pas la loi mais l'applique et la met en œuvre sur un périmètre précis. Elle éclaire les pouvoirs publics de son expertise sur ses domaines de compétences. Un établissement public administratif est doté d'une personnalité morale, d'une autonomie financière. Il est administré par un conseil d'administration, est dirigé par un ou une directeur.ice général.e et il est doté d'instances de conseils et d'expertise : un conseil d'orientation, un comité médical et scientifique avec deux collèges, l'un sur la greffe et l'autre sur la PEGh. Il est placé sous l'unique tutelle du ministre chargé de la Santé et de la Prévention.

L'Agence est en relation avec un certain nombre de partenaires institutionnels : agences régionales de santé (ARS) (les nouveaux plans ministériels insistent sur la dimension territoriale des missions de l'Agence), autres agences sanitaires, établissements de santé, professionnels de santé, patients, public (l'Agence renforce sa mission relative à la démocratie sanitaire), associations, médias (campagne de communication), partenaires internationaux, sociétés savantes, pouvoirs publics et tutelles.

Quels sont les principes des conditions du don ? Anonymat, gratuité et caractère volontaire du don.

- Don d'organes et de tissus ; principe de consentement présumé (chacun est présumé donneur sauf s'il est inscrit sur le registre national des refus ou si les proches font savoir que le défunt s'était opposé au don de son vivant, à l'écrit ou à l'oral) ;
- Don de moelle osseuse : être âgé de 18 à 35 ans, en parfaite santé, accepter de répondre à un questionnaire santé et de faire une prise de sang ;
- Don de spermatozoïdes et d'ovocytes : être âgé de 18 à 37 ans inclus pour les donneuses et de 18 à 44 ans inclus pour les donneurs, être en bonne santé ;

Les équipes de l'Agence comptent 260 collaborateurs répartis ainsi :

- Les trois grandes directions médicales sont placées sous l'autorité du Professeur Michel Tsimaratos, directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique :
 - Direction du prélèvement, de la greffe d'organes et de tissus,
 - Direction du prélèvement, de la greffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Direction de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines.
- Plusieurs pôles transverses sont également rattachés au Professeur Tsimaratos :
 - Relations internationales et recherche (RIR),
 - Formation des professionnels de santé (PFPS),
 - Organisation et financement des activités de soins (OFAS),
 - Qualité des données (PQD),

- Sécurité-Qualité (PSQ),
- Veille et ressources documentaires.

- Les directions ressources sont placées sous la responsabilité directe de Marc Destenay, directeur général adjoint en charge des ressources :
 - Direction des ressources humaines (DRH),
 - Direction administrative et financière (DAF),
 - Direction des systèmes d'information (DSI),
 - Direction juridique (DJ).

La Direction de la communication ainsi que plusieurs autres entités (mission d'inspection, agent comptable) sont directement rattachées à la direction générale.

L'Agence a une organisation territoriale pour son activité de prélèvement et de greffe d'organes et de tissus, avec une cinquantaine de personnes et un découpage en 4 grandes régions : Grand Ouest, Nord Est, Sud Est (+ Océan Indien) et Ile-de-France (+ Antilles et Guyane).

L'Agence exerce également de nombreuses compétences juridiques :

- Délivrance d'avis aux autorités (ARS, ministère, ANSM) chargées de délivrer les autorisations aux établissements de santé exerçant dans les domaines organes, tissus et cellules à des fins thérapeutiques ainsi que dans les domaines de l'assistance médicale à la procréation (AMP) ;
- Délivrance des autorisations, après avis du conseil d'orientation, aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et aux centres de diagnostic préimplantatoire (DPI) ;
- Proposition de règles de bonnes pratiques dans ses différents domaines de compétences, après avis du conseil d'orientation ;
- Délivrance des autorisations, après avis du conseil d'orientation, sur les techniques biologiques d'AMP.

Les compétences juridiques concernent également :

- Les autorisations et les inspections relatives aux déclarations sur les recherches portant sur l'embryon, les IPS et les CSEh ;
- Les déplacements transfrontaliers d'embryons, les importations et exportations de gamètes ;
- L'agrément des praticiens en génétique.

Une mission de contrôle évalue les activités directement autorisées par l'Agence et dispose d'un pouvoir de sanction administrative.

Le rôle du conseil d'administration est de délibérer sur les orientations générales de l'Agence, son programme d'investissement, son rapport d'activité, le budget, les comptes, les subventions, les dons et legs. Il est présidé par Jacques-Olivier BAY et est composé de 37 membres titulaires, nommés par arrêté du ministre de la Santé et de la Prévention : représentants de l'État, d'établissements publics administratifs spécialisés en santé, de l'Assurance maladie, collège de personnalités qualifiées, représentants du personnel et représentants des usagers.

Le conseil d'orientation veille à la qualité de l'expertise médicale et scientifique, rend des avis sur les questions intéressant la recherche médicale et scientifique, est obligatoirement consulté sur certaines autorisations délivrées par l'Agence. Il définit des critères d'appréciation de la formation et de l'expérience nécessaire à l'agrément des praticiens en génétique, saisit ou est saisi par le CCNE sur une question qui intéresse le champ de compétences de l'Agence. Il est composé de 31 membres nommés par arrêté du ministre de la Santé et de la Prévention. Il est actuellement présidé par le Professeur Jean-François GUERIN. Il est composé de représentants de la sphère politique et institutionnelle (Parlement, Conseil d'État, Cour de cassation, CCNE, CNC DH), de représentants du monde scientifique sur chacun des champs de compétences de l'Agence, de personnalités qualifiées dans les sciences humaines et sociales et enfin de représentants des associations.

Enfin, le comité médical et scientifique (CMS) est composé de deux collèges spécialisés : un collège Greffes et un collège PEGh. Le CMS est une instance d'expertise, de conseil et de proposition placée auprès du directeur.rice général.e de l'Agence, avec un.e Président.e sur le collège Greffe et un.e vice-président.e sur le collège PEGh. Il est composé de professionnels, experts médicaux, experts scientifiques représentants des sociétés savantes, de représentants d'institutions en lien étroit avec l'Agence. Il a pour rôle de contribuer à la coordination scientifique des travaux d'experts réunis dans les différents champs de compétences de l'Agence.

Plusieurs documents stratégiques encadrent et organisent l'activité de l'Agence :

- Trois plans stratégiques ministériels sur chaque champ de compétences de l'Agence, qui viennent d'être révisés pour la période 2022-2026 et qui concernent l'ensemble des acteurs qui interviennent sur ces champs ;
- Un COP 2022-2026 (contrat d'objectifs et de performance) qui lie l'Agence à la tutelle. Il est ciblé sur l'Agence, ses moyens et la réalisation de ses missions en fonction des moyens alloués.

Concernant les ressources humaines de l'Agence, celle-ci accueille plus de 250 ETP (243,5 sous plafond et 13,1 hors plafond financés par des ressources spécifiques). Les agents sont majoritairement en CDI (72%), quelques agents sont en CDD, certains sont détachés ou mis à disposition. L'Agence accueille également des apprentis et des stagiaires. 71 % des agents sont des femmes, l'âge moyen est de 44 ans. L'Agence compte de nombreux professionnels de santé, dont 44 médecins.

Le budget prévisionnel pour l'année 2022 se compose d'une subvention de l'Assurance Maladie de 47,6 millions d'euros et des ressources propres à hauteur de 36,8 millions d'euros. Cette spécificité est due à l'activité d'intermédiation financière sur l'activité de prélèvement et de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les dépenses 2022 sont budgétées à 84,4 millions d'euros, dont des dépenses de personnel (24 millions d'euros), des dépenses de fonctionnement, d'intervention et d'investissement.

Enfin, le rapport annuel institutionnel et le rapport annuel médical et scientifique sont disponibles sur le site de l'Agence. L'Agence administre également 10 sites d'information spécialisés sur les différents champs d'intervention.

Présentation de la direction procréation, embryologie et génétique humaines (DPEGh)

Philippe Jonveaux propose de présenter les grandes missions de la Direction Procréation, Embryologie et Génétiques humaines de l'Agence de la biomédecine. Il s'appuiera sur le plan ministériel pour la PEGh. Cette direction se compose de trois pôles : pôle assistance médicale à la procréation, pôle diagnostics et génétique et un pôle évaluation-biostatistique. Le plan ministériel s'inscrit dans les évolutions scientifiques, médicales et sociétales et dans le contexte de la nouvelle loi de bioéthique promulguée le 2 août 2021. Il se décline selon 5 orientations : offres de soins équitables, qualité des soins, suivi et évaluation, veille et anticipation, et communication.

Offre de soins équitables

L'offre de soins se veut équitables sur l'ensemble du territoire et s'ouvre à de nouveaux publics concernant l'AMP. Elle permet également un droit d'accès aux origines des personnes nées d'un tiers donneur. Elle s'inscrit enfin dans le champ des diagnostics et de la génétique. L'Agence contribue auprès de la DGOS à apporter son soutien pour assurer l'adéquation du financement de ces activités.

L'AMP utilise un ensemble de procédés et techniques aboutissant à l'espoir d'un enfant à naître. La loi de bioéthique a ouvert l'AMP à de nouveaux publics (femmes en couple ou non mariées). La procréation peut être intraconjugale ou demander l'intervention d'un tiers donneur, et l'Agence constitue désormais un registre des donneurs (nouvelle loi de bioéthique). L'AMP intervient également dans le domaine de la préservation (et donc de la restauration) de la fertilité à visée médicale (prise en charge d'un cancer, endométriose...) qui touche un public différent (enfants, adolescents, adultes). Le champ de l'autoconservation des gamètes sans visée médicale est également apparu, à visée ultérieure d'AMP. Les gamètes autoconservés pourront contribuer à enrichir le pool de dons de gamètes.

Les acteurs de l'AMP sont nombreux : centres d'AMP, centres de dons, centres de préservation de la fertilité et centres d'autoconservation de gamètes (le nouveau Schéma Régional de Santé 2023 pourra prévoir l'ouverture de nouveaux centres). Les activités cliniques et biologiques sont bien

présentes dans trois grandes régions : Ile-de-France, Grand-Est, Auvergne-Rhône-Alpes. Quelques régions sont sous-dotées (Corse, Guyane, Mayotte) et l'Agence va essayer de contribuer à une meilleure organisation des soins en lien avec les ARS.

S'agissant du domaine du diagnostic et de la génétique, la loi de bioéthique permet d'aller du diagnostic préimplantatoire (DPI), au diagnostic prénatal (DPN) et à la génétique postnatale. Le DPI concerne les couples dans le cas d'une maladie génétique familiale d'une particulière gravité et fait appel à un diagnostic *in vitro* à partir de cellules prélevées d'un embryon obtenu par AMP. Le DPN est réalisé chez les femmes enceintes et constitué d'examen de dépistage et de diagnostic (génétique, biochimique, maladies infectieuses). Le dépistage néonatal est effectué après la naissance. Enfin, le diagnostic postnatal concerne les personnes symptomatiques ou asymptomatiques, enfants, adolescents, adultes et, dans certains cas, des personnes décédées.

Les acteurs du diagnostic sont : 5 centres de DPI autorisés par l'Agence, 48 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) autorisés par l'Agence et des laboratoires autorisés par les ARS pour la médecine fœtale et le DPN, et pour réaliser la génétique postnatale (plus de 491 000 examens rendus pour 3 721 maladies génétiques différentes). L'ensemble de ces diagnostics s'inscrit dans une forte évolution technologique, avec le séquençage THD et les examens pangénomiques.

Qualité des soins

Dans ce champ, les missions de l'Agence sont un encadrement des pratiques face aux évolutions législatives et une réflexion face aux évolutions technologiques.

L'Agence réalise une actualisation des recommandations de bonnes pratiques en matière d'AMP en tenant compte des évolutions législatives, du risque viral et de l'introduction de la génétique et du don.

Elle produit également des recommandations de bonnes pratiques dans plusieurs autres champs liés à la loi de bioéthique :

- La loi de bioéthique a confié de nouvelles missions aux conseillers en génétique qui peuvent désormais prescrire certains examens de biologie médicale et communiquer les résultats. A côté des examens des caractéristiques génétiques constitutionnelles, la nouvelle loi a introduit l'examen des caractéristiques somatiques (caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu). L'examen des caractéristiques somatiques ne nécessite pas de consentement écrit. En revanche, si les résultats révèlent des caractéristiques constitutionnelles, la personne est invitée à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique. La personne doit être informée de la possibilité d'une telle orientation avant la réalisation de l'examen.
- Concernant les examens de génétique sur une personne décédée ou hors d'état d'exprimer sa volonté au profit de sa parentèle, un arrêté du ministre chargé de la Santé doit fixer les critères déterminant les situations médicales justifiant la réalisation de ces examens.

- La loi de bioéthique prévoit également la transmission d'une information génétique au profit de la parentèle ou dans les situations de rupture de lien biologique, notamment lorsqu'il s'agira d'un tiers.
- La loi de bioéthique introduit la notion de données incidentes. Il s'agit d'un dispositif d'information de la personne, sous réserve de son accord, relatif à une découverte génétique sans relation avec l'indication initiale de l'examen, dès lors que ces informations permettent à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins.
- La loi de bioéthique évoque aussi la passerelle soins/recherche. Il importe d'assurer l'encadrement des recherches nécessitant des examens de génétique sur des collections d'échantillons biologiques conservés à l'issue de soins médicaux ou de recherches cliniques. Une passerelle permettant l'information de la personne en cas de découverte incidente sera mise en place.
- Le dépistage néonatal introduit l'utilisation de caractéristiques génétiques, les modalités d'organisation de ce dépistage et la liste des maladies sur lesquelles il porte sont fixées par un arrêté. Un décret en Conseil d'État s'attachera aux modalités d'information de la parentèle et de communication des résultats de l'examen.
- Enfin, la loi de bioéthique introduit la notion de données incidentes en médecine fœtale, dans le but d'informer la femme enceinte que certains examens de biologie médicale à visée diagnostique peuvent révéler des caractéristiques génétiques fœtales sans relation certaine avec l'indication initiale.

Le plan PEGh aborde également l'utilisation plus large de l'examen de l'ADN libre circulant (ADNlc) dans le sang maternel dans le cadre d'un dépistage d'aneuploïdies. L'ADNlc s'inscrit aujourd'hui dans une stratégie nationale de dépistage de la trisomie 21, mais on constate une évolution depuis 2019 vers une extension de l'analyse portant sur d'autres anomalies chromosomiques intégrant la trisomie 18, la trisomie 13 et d'autres anomalies plus rares.

Les réflexions du comité seront sollicitées sur l'ensemble de ces éléments.

Suivi et évaluation

La DPEGh réalise l'accompagnement des centres d'AMP (mission d'appui et de conseil) au regard de leur activité et le suivi de l'état de santé des personnes en lien avec un parcours d'AMP.

Les taux d'accouchements après tentatives d'AMP varient selon la situation intraconjugale ou le recours à un tiers donneur. Les tentatives d'AMP sont très nombreuses sur le territoire. Les transferts d'embryons congelés se développent et permettent aux femmes d'augmenter leurs chances d'obtenir une naissance. L'Agence peut mesurer les résultats de chaque centre en comparaison des résultats de la moyenne nationale des centres. Certains centres se situent au-delà, d'autres en deçà de la moyenne nationale. Les outils d'évaluation permettent de mettre en place une mission d'appui et de conseil auprès des centres AMP présentant un écart de résultat pour améliorer l'équité des chances de procréer sur l'ensemble du territoire. Aujourd'hui, 1 enfant sur

28 est issu d'AMP et plus de 400 000 enfants sont conçus par FIV à l'aide de différentes techniques (FIV-ICSI, décongélation embryonnaire, insémination intra-utérine, FIV (hors ICSI)).

Le suivi de l'état de santé de ces enfants, de leurs mères et des donneuses d'ovocytes est une mission centrale de l'Agence, assurée par un groupe de travail très dynamique. Il examine notamment l'utilisation des bases de données de santé SNDS (Système national des données de santé) afin d'assurer des croisements avec le registre AMP de l'Agence (GAIA). L'Agence a produit un livret d'information sur la santé des personnes nées d'une AMP.

Veille et anticipation

L'Agence assure une veille scientifique sur les pratiques et les technologies émergentes, ainsi qu'une veille éthique et médico-économique en lien avec les professionnels, les institutionnels et les partenaires associatifs. Le CMS est en mesure d'apporter une réflexion d'amont pertinente sur l'évolution des pratiques et l'utilisation des technologies dans le champ de la PEGh.

Soutien à la recherche

L'Agence lance un appel d'offres recherche annuel et promeut l'innovation au travers de conventions (organismes de recherche) avec une stratégie adaptée de financement. A ce jour, l'Agence a engagé une action conjointe avec l'Institut national du cancer (INCa) sur la préservation de la fertilité (un séminaire sera organisé en mai 2023).

Communication

Il s'agit d'un fer de lance de l'Agence car elle contribue à informer les professionnels de santé, les usagers, à actualiser les sites internet de l'Agence, à diffuser les documents, valoriser les travaux, dans un fort contexte de démocratie sanitaire (dialogue, transparence, interface directe avec les citoyens).

En conclusion, il indique que des groupes de travail sont mis en place sur des sujets spécifiques et élaborent des documents solides, qui sont ensuite examinés par des groupes de travail « Stratégie » en AMP et/ou en diagnostics et génétique. Les documents sont ensuite examinés par le CMS puis par le conseil d'orientation, afin d'être adressés au ministère de la Santé et de la Prévention.

Règles de déontologie

Samuel Arrabal indique que ces règles de déontologie permettent à l'Agence de faire respecter un certain nombre de grands principes fondamentaux de l'expertise scientifique, notamment l'indépendance, l'impartialité et la transparence. Ces règles s'inscrivent dans un contexte légal et réglementaire (loi sur la sécurité du médicament du 29 décembre 2011 et décrets d'application). Les obligations légales concernent les agents et les experts extérieurs à l'Agence.

Les dispositions relatives à l'indépendance de l'expertise imposent l'obligation à tous les membres des conseils, comités et commissions impliqués dans le processus d'expertise de renseigner une déclaration publique d'intérêt (DPI). Cette DPI doit être obligatoirement renseignée en ligne sur un site du ministère de la Santé.

L'Agence dispose des déclarations « papier » que les membres du CMS ont soumises dans le cadre de leur candidature. Dès la prochaine séance du CMS, un lien leur sera adressé pour renseigner la DPI en ligne. Ils pourront solliciter l'Agence en cas de difficulté. L'expert a la responsabilité de tenir sa DPI à jour et de l'actualiser à chaque modification. En l'absence de modification, l'expert est tenu de vérifier sa DPI au minimum une fois par an. Pour siéger au CMS, la DPI de l'expert doit être datée de moins d'un an. Chaque item du formulaire doit préciser les informations relatives à l'année en cours et aux 5 années précédentes. Les DPI sont rendues publiques, à l'exception des liens de parenté, pendant toute la durée du mandat et les 5 années qui suivent sa fin.

Les DPI sont analysées par le personnel de l'Agence qui classe les liens d'intérêt déclarés en mineurs ou majeurs. Ces liens n'empêchent pas les experts de siéger au CMS. Un problème peut surgir en cas de conflit d'intérêts, qui doit être supposé par l'expert. L'Agence reste néanmoins vigilante. En cas de conflit, l'expert se déporte et ne prend pas part aux phases de délibération et de vote. Il peut néanmoins être auditionné par le CMS si l'expertise présente un intérêt scientifique ou technique indispensable ou si aucun expert de compétence équivalente dans le domaine concerné n'a été identifié.

En termes de transparence, l'Agence a une obligation de publicité des commissions, conseils et instances collégiales conduisant à l'adoption d'un avis sur une question de santé publique ou de sécurité sanitaire, avec l'obligation d'enregistrer les débats et de conserver ces enregistrements et d'établir un PV rendu public.

Il invite les membres du CMS PEGh à intervenir s'ils le souhaitent.

Un membre du CMS demande si une nouvelle campagne d'information pour promouvoir le recrutement de candidats donneurs de gamètes est prévue début 2023. Les demandes de gamètes sont en effet très fortes et l'augmentation des candidatures de donneurs n'est pas à la hauteur de celle des demandes. Il est important d'avoir un message continu sur ce don. Elle s'enquiert par ailleurs de la date à laquelle le séminaire organisé avec l'INCa est prévu.

Marc Destenay assure que de nouvelles campagnes de communication sont prévues en 2023 et les années suivantes sur le don de gamètes. Il est essentiel de communiquer régulièrement sur ce sujet.

Philippe Jonveaux répond que le séminaire se tiendra *a priori* le 15 ou 16 mai 2023. Ce séminaire rassemblera les personnes particulièrement impliquées dans la recherche sur le champ de la préservation de la fertilité féminine, masculine et les sciences humaines et sociales impliquées dans ces domaines, ainsi que les financeurs afin qu'ils entendent les enjeux de cette recherche. Un groupe de travail préalable a identifié les grands axes de recherche.

Un membre du CMS demande s'il est prévu de relancer un groupe de travail sur l'accueil d'embryon. La loi impose en effet la mise en place du double don de gamètes qui suscite de nombreuses questions chez les professionnels.

Philippe Jonveaux propose que le groupe de travail « stratégie en AMP » examine cette proposition, s'agissant d'un enjeu important.

Un membre du CMS évoque la présentation de la DPEGh et demande si le même processus de suivi et d'accompagnement des centres d'AMP est appliqué aux CPDPN. Le suivi d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs pourrait permettre d'être plus efficace.

Philippe Jonveaux souligne que cela n'est pas prévu à ce jour.

Un membre du CMS rappelle que la loi a développé un volet spécifique sur le suivi d'enfants nés avec une trisomie 21 et les interruptions de grossesses réalisées pour ce motif. Le volet « performance » est très limitant pour le champ du diagnostic prénatal.

Règlement intérieur

Michel Tsimaratos déclare être très heureux d'accueillir la nouvelle mandature du CMS PEGh au sein de l'Agence et remercie les équipes qui ont organisé une visioconférence en urgence pour pallier la grève des transports.

Le CMS de l'Agence réunit des professionnels, experts médicaux et scientifiques représentatifs des sociétés savantes. Il se réunit 4 fois par an et peut être sollicité exceptionnellement si nécessaire. Il a été renouvelé cette année pour 3 ans et est présidé par le Professeur Philippe Menacher. Sa vice-présidente est la Professeure Alexandra Benachi. Ses 58 membres sont répartis en deux collèges : l'un pour la greffe d'organes et de tissus et le second pour la PEGh. Les membres du CMS sont nommés par la Direction générale de l'Agence avec un souci de représentation équilibrée de toutes les composantes et sensibilités. Ils assurent auprès de la direction générale un rôle de conseils et de propositions. Le conseil d'orientation de l'Agence s'appuie également sur les délibérations du CMS dès lors qu'une expertise médicale lui sera nécessaire. Le CMS est la conscience médicale et scientifique de l'Agence, mais également sa vigie de l'innovation dans leur domaine d'expertise. En complément des groupes de travail, le CMS ancrera sa réflexion sur le traitement de questions stratégiques et scientifiques plus transversales. Il peut également, sur saisine de la direction générale, arbitrer les éventuels désaccords au sein de groupes de travail ou traiter toute question de nature médicale et scientifique nécessitant la validation d'une instance regroupant toutes les compétences scientifiques. Lors d'une séance dédiée, le CMS évalue les projets de recherche soumis à l'Agence dans le cadre de deux appels d'offres recherche dans ses deux domaines. Les trois autres séances seront consacrées aux débats thématiques, à la restitution des travaux des groupes de travail. Le rôle du CMS sera de stimuler ces groupes en lançant des pistes de réflexion, voire de travail.

Le règlement intérieur doit être voté au début de chaque mandature s'il a évolué, ce qui est le cas aujourd'hui. Cette évolution introduit des limites sur le nombre de mandats successifs des présidents et vice-présidents. Le CMS travaille en tenant compte des principes d'équité, de transparence, d'éthique et de solidarité, étant entendu que la France a opté pour le don anonyme, gratuit et volontaire. L'Agence de la biomédecine fait la promotion d'une solidarité entre les femmes et les hommes qui va, pour certaines activités, au-delà du décès. Ces valeurs sont un gage d'efficacité collective.

L'environnement de l'Agence est complexe et comporte une multitude de partenaires : les pouvoirs publics (ministère de la Santé, Parlement, ARS, agences sanitaires), hôpitaux, professionnels, sociétés savantes, le public, les associations et les médias. Il est fondamental d'être perçu par les médias comme une parole de référence transparente et sincère dans le cadre d'une politique affirmée de démocratie sanitaire. L'Agence est également impliquée dans plusieurs partenariats internationaux. Tous les chiffres clés et faits marquants de l'Agence figurent dans le rapport d'activité de l'Agence.

Les deux collèges spécialisés du CMS ont vocation à harmoniser l'expertise et le conseil. Le rôle du CMS dans la procédure d'appel d'offres recherche de l'Agence a été renforcé dans le plan greffe 2022-2026 et reste au même niveau pour la PEGh. Son rôle est également essentiel dans l'analyse attentive des saisines. Les membres impliqués ou concernés par un dossier lors de l'examen de l'appel d'offres recherche devront sortir de la salle pendant leur examen. L'article 7 du règlement intérieur (conflits ou liens d'intérêts) fait l'objet d'une vigilance stricte. Les DPI doivent être actualisées chaque année.

Pour la première fois, chaque membre a fait acte de candidature individuellement, même lorsqu'il était soutenu ou désigné par une société savante. Chaque collègue professionnel du CMS a été constitué dans la mesure du possible en respectant les équilibres paritaires.

Il cède la parole à la vice-présidente.

La vice-présidente du CMS remercie les membres, nouveaux et renouvelés, de leur présence. Le rôle du CMS est essentiellement consultatif mais il peut essayer d'apporter sa pierre à l'édifice. La dernière mandature a notamment participé aux débats sur la loi de bioéthique. Les décrets d'application arrivent et posent des problèmes majeurs d'organisation sur l'AMP. Le CMS est en capacité de s'autosaisir sur des problèmes susceptibles de survenir. La Fondation Lejeune vient d'attaquer le PHRC TPIA qui pourrait potentiellement devoir s'arrêter. Elle demande dans la mesure du possible aux membres d'être présents physiquement lors de la session qui sera consacrée aux appels à projets recherche : la sélection des projets se joue à peu de chose et le rôle du CMS est important. Le CMS a également un rôle important à jouer dans les saisines et il est essentiel de prendre connaissance des textes en amont des réunions. Ce groupe PEGh est très pluridisciplinaire mais de nombreux sujets sont communs.

Michel Tsimaratos précise qu'il est prévu que les réunions du CMS se déroulent en présentiel.

Le CMS PEGh approuve le règlement intérieur.

Approbation du procès-verbal de la séance du 21 juin 2022

Le procès-verbal de la réunion du 21 juin 2022 est adopté à l'unanimité.

Saisines

- **N° 2022-P-01 « 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 » (Pascale Lévy)**

Pascale Lévy indique que l'Agence de la biomédecine est dans l'attente des textes d'application et des décrets de la loi de bioéthique. L'Agence a pris le parti de les anticiper pour agir rapidement dès leur publication. En cas d'impact du décret sur ces recommandations, le texte modifié sera représenté au CMS.

L'Agence s'est appuyée sur le groupe de travail technique « CPDPN » qui a élaboré un texte, examiné ensuite par le groupe de travail « stratégie en diagnostics » qui a proposé des améliorations. Le CMS en est aujourd'hui saisi et s'il le valide, le texte sera proposé au conseil d'orientation en décembre 2022. Dans la mesure où le décret relatif au dépistage et au diagnostic anténatal n'a pas été publié, la proposition qui est faite aujourd'hui sera susceptible d'évoluer au regard de la publication du décret. Le CMS sera alors ressaisi avec la nouvelle version en se focalisant sur les points ayant fait l'objet de modifications. Ce processus permettra de transmettre rapidement la proposition au ministère de la Santé.

Ce document concernant les « recommandations et 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 » est une révision d'un texte existant publié en 2015. Les évolutions relatives à la loi de bioéthique ont été prises en compte, ainsi que les retours d'expérience de la mission d'inspection depuis 2015. Les bonnes pratiques en matière de CPDPN sont complémentaires d'autres bonnes pratiques, notamment celles relatives à la prescription, réalisation et communication d'examen, de diagnostic et de dépistage prénatal, et celles en matière de diagnostic préimplantatoire (DPI). Des renvois ont été réalisés vers les autres pratiques.

Les trois grandes missions des CPDPN sont l'accompagnement de la grossesse poursuivie (suivi, accouchement, prise en charge des nouveau-nés), le fait d'être un centre de référence en médecine fœtale, la délivrance d'attestations (de gravité pour le fœtus, de mise en péril de la santé de la femme, interruption sélective de grossesse multiple, indication de DPI).

Le décret précise la composition des CPDPN qui s'articule autour de deux « cercles ». Le premier implique les médecins des disciplines gynéco obstétrique (sur site), échographie fœtale (sur site),

pédiatrie-néonatalogie (sur site), médecin qualifié en génétique médicale. Le second cercle compte un médecin qualifié en psychiatrie et un psychologue, un fœtopathologiste, un biologiste médical compétent en diagnostic prénatal, un conseiller en génétique. L'équipe peut s'adjoindre toute autre expertise nécessaire à son fonctionnement.

La loi de bioéthique a modifié la définition du diagnostic prénatal (DPN) et inclut le concept de DPN plus largement dans le contexte de médecine fœtale. Cette définition regroupe les missions des CPDPN. Le groupe de travail « CPDPN » a donc pris en compte dans le document de bonnes pratiques cette nouvelle définition dans les missions des CPDPN. A aussi été introduit dans ces bonnes pratiques l'interruption volontaire partielle de grossesse multiple et pris en compte le cas particulier des femmes mineures non émancipées (la loi a harmonisé les conditions d'accès à l'IMG avec celles préexistant dans le cadre d'une IVG, c'est-à-dire un accompagnement possible par un majeur de son choix autre que les parents).

Les enjeux de bonnes pratiques concernent la prise en charge de la femme enceinte, l'expertise et les missions spécifiques du CPDPN, l'autorisation du CPDPN, les moyens humains et locaux, le fonctionnement et l'organisation du CPDPN et les actions de formation. Un certain nombre d'autres éléments pourra apparaître lors de la prochaine publication du décret.

À la demande d'un **membre du CMS**, elle rappelle la hiérarchie des normes. Un arrêté ne peut pas modifier un décret qui lui-même ne peut pas modifier la loi. Le décret précise la mise en œuvre de la loi et les arrêtés apportent des précisions encore plus fines. Les bonnes pratiques sont le dernier maillon. Le CMS a travaillé « en aveugle » sur le décret à venir : la saisine risque de ne pas correspondre exactement au texte final qui sera publié.

Émilie Besegai précise que la hiérarchie française des normes place la loi établie par le Parlement, l'Assemblée nationale et le Sénat en haut de la pyramide, puis les décrets, qui relèvent du pouvoir réglementaire du Gouvernement (ministère) et enfin les arrêtés (l'Agence propose des bonnes pratiques au ministère pour affiner ce que prévoient la loi et les décrets tout en restant conforme à ces deux niveaux supérieurs).

Marc Destenay précise que certains décrets sont signés par le ministre ou le Premier ministre et d'autres par le Président de la République.

Pascale Lévy précise que les décrets issus de la loi de bioéthique sont tous examinés par le Conseil d'État, ce qui ajoute une étape au processus.

Elle invite les membres du CMS PEGh à faire part de leurs éventuelles remarques au fil du déroulement des différentes parties du texte.

Préambule

Un membre du CMS a pris connaissance du document sur le DPN et se déclare surprise de la lourdeur des règles de bonnes pratiques en DPI, notamment en termes de management de la

qualité, de vigilance, de gestion des risques *a priori* et *a posteriori*... Elle ne comprend pas ce qui justifie une telle différence de niveau d'exigence entre le DPI et le DPN.

Pascale Lévy rappelle que les textes ont été rédigés par deux groupes de travail différents, qui ont probablement des visions métiers différentes sur les besoins en termes de bonnes pratiques. Le DPI intègre par ailleurs une étape opérationnelle avec des interactions clinico-biologiques et des enjeux de traçabilité. La comparaison doit davantage se faire avec l'AMP qu'avec le DPN, notamment en termes de vigilance.

Un membre du CMS estime que l'exigence de qualité appliquée aux laboratoires dans le cadre du DPN n'apparaît pas dans les règles de bonnes pratiques.

Pascale Lévy rappelle que la loi prévoit, en plus des bonnes pratiques en matière de CPDPN, que les recommandations de bonnes pratiques dédiées à la prescription, réalisation et communication de DPN fassent l'objet d'un texte spécifique qui existe et sera prochainement révisé. Comme le titre l'indique, le champ des bonnes pratiques n'est pas le même.

La vice-présidente du CMS rappelle que le niveau de granularité est différent. D'un côté, 5 centres mono activité réalisent le DPI et de l'autre, 48 centres DPN réalisent toutes les activités de biologie en lien avec le prénatal et bénéficient d'un arrêté dédié. Le présent texte traite du fonctionnement des CPDPN et pas des laboratoires.

Un membre du CMS entend ces explications et estime qu'il sera intéressant de regarder ce qui sera fait pour les laboratoires impliqués dans le DPN.

Principes généraux de prise en charge de la femme enceinte

Un membre du CMS demande, en référence à un paragraphe de la page 6, s'il existe une incitation à produire des documents en FALC (facile à lire et à comprendre) et s'ils existent dans les CPDPN. En page 7, il demande si la personne majeure, que la femme mineure peut choisir comme accompagnant, correspond à la personne de confiance.

Pascale Lévy confirme que la référence au FALC est une amélioration du texte. Certains CPDPN ont développé des FALC et la direction de la communication de l'Agence examinera la possibilité de partager les documents pertinents entre les 48 CPDPN ainsi que la Fédération.

Émilie Besegai répond que l'accompagnant majeur de la femme mineure n'est pas obligatoirement la personne de confiance telle que prévue par la loi. Cette disposition a été introduite par la loi de bioéthique.

La vice-présidente du CMS rappelle que la nouvelle loi comble le vide juridique qui existait sur la prise en charge des mineures en DPI. Le paragraphe dédié à l'IMG chez les mineures reprend celui relatif aux IVG.

Un membre du CMS demande si les « femmes majeures protégées » sont des femmes sous tutelle ou curatelle. Il est indiqué qu'elles participent à la décision : sont-elles seules décisionnaires dans le cadre de l'IMG ?

Un membre du CMS estime que ce flou est indispensable à la pratique et permet de couvrir tous les cas de figure. La formulation est protectrice et permet d'aller aussi loin que possible en fonction du niveau d'autonomie et de compréhension de la patiente.

La vice-présidente du CMS confirme que cela dépend de chaque situation. Ces situations sont compliquées et on se repose beaucoup sur leur accompagnant.

Pascale Lévy indique que ces termes sont repris dès qu'il est question de consentement en matière de diagnostic. L'objectif est d'impliquer les personnes le plus possible dans l'information et la décision et qu'elles puissent prendre dans la mesure du possible part à la discussion.

Un membre du CMS estime que dans le cadre de l'IMG, le parcours pré-diagnostic de la femme mineure est mêlé à la prise en charge médicale qui dépend d'un des parents. La loi sécurise le parcours de la mineure vis-à-vis de l'autorité parentale qui peut avoir une influence plus importante que celle existant dans l'IVG.

La vice-présidente du CMS confirme ces avancées.

Un membre du CMS demande en page 9 si « l'attestation » par les professionnels qui assistent à la réunion pluridisciplinaire du respect de la confidentialité des échanges doit être faite par écrit.

Pascale Lévy précise que si « par écrit » n'est pas indiqué dans le texte, cela n'est pas nécessaire.

La vice-présidente du CMS ajoute toutefois que les professionnels sont fortement incités à bien tracer dans le dossier médical que l'information a été donnée à la patiente. Il n'est pas nécessaire de faire signer la patiente. Concernant les réunions pluridisciplinaires qui se tiennent en visio, il est important de bien lister les personnes connectées et d'avoir l'équivalent d'une feuille de présence.

Un membre du CMS demande si certains types de connexion sont imposés pour respecter la confidentialité.

Pascale Lévy confirme que des recommandations existent plus généralement en droit commun pour les visioconférences inter-équipes médicales qui prennent des patients en charge. C'est aux établissements de garantir la confidentialité des échanges. Par exemple, la responsabilité du centre est engagée sur l'envoi d'un message sécurisé mais pas sur la réception du message par le destinataire, qui en est responsable. La tendance va vers une amélioration.

Un membre du CMS demande si le généticien, qui n'est pas tenu de travailler dans le CPDPN concerné, peut participer en visioconférence aux réunions pluridisciplinaires de CPDPN ou doit être présent physiquement.

Pascale Lévy répond que le médecin qualifié en génétique doit être présent et peut l'être en visioconférence.

Un membre du CMS précise que le premier cercle doit participer aux RCP.

Un membre du CMS signale que le logiciel Medifirst permet de cocher les présents aux staffs, en préenregistrant le plus de participants possible. Elle ne sait pas si les CPDPN disposent d'un logiciel permettant de le faire.

Pascale Lévy explique que la difficulté vient du fait que les listes des participants sont mouvantes à chaque séance.

Un membre du CMS indique qu'on coche les gens à chaque fois.

Un membre du CMS répond que les 48 centres utilisent chacun leur solution numérique pour assurer la traçabilité.

Prérequis de l'autorisation du CPDPN

Pascale Lévy indique que l'éventuelle création de GCS (coopération juridique) est à l'examen par le ministère.

Le cœur de l'existant est conservé. En page 10, des notions relatives aux moyens ont été ajoutées dans ces recommandations de bonnes pratiques. Ces demandes avaient déjà été formulées dans la précédente version de 2015 mais n'avaient pas été acceptées par le ministère. L'Agence essaiera de le convaincre de leur bien-fondé. Dans la version précédente, le nombre d'ETP n'avait pas été précisé.

Un membre du CMS demande si les MIG devront être réévaluées si la demande est acceptée, ou si les institutions devront s'organiser en interne.

Pascale Lévy explique que l'Agence modélise les MIG de manière continue et réfléchit aux indicateurs. Si le nombre d'ETP ne correspond pas au minimum à ce que reçoivent les CPDPN, cela fera l'objet de discussions. Actuellement, la MIG ne s'appuie pas sur la constitution de l'équipe mais sur des indicateurs d'activité et de complexité.

Continuité des missions

Pascale Lévy annonce que le décret relatif à l'évolution des missions des conseillers en génétique a été publié la semaine précédente. Il leur ouvre la possibilité de prescrire ou de communiquer certains examens de génétique pré ou post-natal. Un protocole sera établi entre un médecin qualifié en génétique et le conseiller en génétique sous la responsabilité duquel il exerce pour préciser quels examens il peut prescrire. Dans une même équipe, si un conseiller en génétique exerce une partie de son temps en oncogénétique et une partie en génétique plus générale, il

pourra avoir plusieurs délégations de prescription et de communication des résultats. L'idée est d'avoir un fonctionnement en binôme.

Un membre du CMS demande à quel moment apparaîtra la grille indiciaire permettant de les recruter.

Pascale Lévy ne le sait pas. L'Agence a travaillé avec la DGOS sur ce décret et elles ont identifié deux conséquences majeures : la nécessité de définir un vrai statut pour les conseillers en génétique (associé à une grille indiciaire) et la définition des modalités de financement de leurs consultations.

Un membre du CMS confirme que ce décret est favorable à la profession des conseillers en génétique. Le rattachement du conseiller à l'équipe clinique mentionné dans le texte est-il administratif ou fonctionnel ? Comment continuer à bien travailler dans le cadre du protocole avec le médecin qualifié en génétique sans que cela pose de problème administratif ?

Pascale Lévy indique que le conseiller en génétique peut avoir plusieurs protocoles qui décrivent les modalités de délégation de prescription et de communication des résultats. Ces situations pourront faire l'objet de réflexion sur les bonnes pratiques relatives à l'examen des caractéristiques génétiques. Il semble pertinent de prévoir plusieurs modèles permettant une adaptation à l'organisation locale. Ces problématiques de rattachement ont probablement été soulevées lors des retours d'inspection.

Un membre du CMS indique qu'une réflexion est en cours actuellement au sein de l'association des conseillers en génétique.

Pascale Lévy confirme qu'ils font partie du groupe de travail « stratégie en diagnostics » qui pilotera les bonnes pratiques en matière de caractéristiques génétiques. Le texte examiné aujourd'hui pourra renvoyer vers ces bonnes pratiques.

Expertise du CPDPN

Pascale Lévy rappelle qu'il s'agit notamment des interruptions volontaires de grossesse pour motif fœtal (IMG pour motif fœtal), des interruptions volontaires partielles d'une grossesse multiple (IMG partielle d'une grossesse multiple) et des interruptions volontaires de grossesse pour motif maternel (IMG pour motif maternel).

Concernant les missions spécifiques du CPDPN, **la vice-présidente du CMS** attire l'attention du CMS sur la nouveauté de l'interruption volontaire partielle d'une grossesse multiple, qui pallie l'absence de texte sur les réductions embryonnaires partielles. Ces actes seront désormais pris en charge par les CPDPN. La patiente devra passer par un CPDPN datant de l'échographie du premier trimestre pour réaliser la réduction (sauf pour les hyper-multiples).

Pascale Lévy ajoute que cette évolution a des conséquences sur les rapports annuels d'activité. Le groupe de travail « stratégie en diagnostics » s'est étonné que cette IMG partielle d'une grossesse

multiple devait être faite avant la fin de la 12^{ème} semaine de grossesse, alors que le délai pour l'IVG était de 14 semaines. Une inquiétude était d'avoir les résultats du dépistage de la trisomie 21 postérieurs à l'interruption sélective de grossesse. Le texte se doit d'appliquer la loi. Cette décision repose sur des enjeux en matière de sécurité de l'acte.

La vice-présidente du CMS rappelle que les réductions embryonnaires sont généralement faites avant 14 semaines d'aménorrhée car des travaux montrent que le risque de perdre la grossesse augmente avec le temps. Si le résultat revient positif pour une trisomie 21, la patiente peut passer dans le cadre de l'interruption sélective de grossesse pour anomalie.

Un membre du CMS demande pour quelle raison l'intitulé du paragraphe 6.2 est « interruption volontaire partielle d'une grossesse multiple (IMG partielle d'une grossesse multiple) ».

Pascale Lévy répond qu'il s'agit du terme de la loi. Elle a ajouté IMG car il s'agit du terme consacré parmi la profession mais il n'existe pas juridiquement.

La vice-présidente du CMS ajoute que, dans la loi de bioéthique, tout se situe dans le cadre de l'IVG.

Un membre du CMS note que le texte ne fait pas apparaître le nombre d'embryons sélectionnés.

La vice-présidente du CMS répond que le texte est bien rédigé et permet de respecter le choix de la patiente.

Pascale Lévy confirme à **un membre du CMS** que la « santé de la femme » prend également en compte le volet psychologique. Le suivi par le CPDPN est intéressant à ce titre. Elle note la remarque d'**un membre du CMS** sur la nécessité de faire de la pédagogie autour du terme « sélectif ».

Un membre du CMS précise qu'il s'agit d'une information sur la réduction embryonnaire à diffuser à l'ensemble des centres d'AMP.

La vice-présidente du CMS propose d'élargir cette information à tous les médecins qui font de l'AMP en France.

Un membre du CMS estime que le risque majeur est lié à l'insémination.

Pascale Lévy indique que l'Agence diffusera cette information et invite les membres du CMS, membres de sociétés savantes, à la diffuser également.

Pascale Lévy précise que l'interruption volontaire de grossesse pour motif maternel se différencie de l'interruption volontaire d'une grossesse multiple par le côté sélectif.

La vice-présidente du CMS précise que la FFCDPN et le CNGOF ont été saisis sur la problématique des interruptions de grossesse pour raison psychologique, psychiatrique ou de détresse maternelle, qui n'étaient pas prises en charge de manière identique sur tout le territoire. Les centres d'IVG

rencontrent des difficultés pour gérer ces patientes souvent envoyées à l'étranger car les CPDPN ne respectaient pas la loi. Le délai d'IVG a été allongé jusqu'à 16 semaines d'aménorrhée et permet de prendre en charge une partie de ces patientes. Il est par ailleurs clairement défini que le CPDPN n'a pas de voie décisionnaire dans l'organisation de ces interruptions, mais qu'un de ses membres doit être présent dans les consultations pluridisciplinaires décidant de ces interruptions (déclaration dans le rapport d'activité du CPDPN). Tous les CPDPN n'ont pas encore compris que ce n'est pas en leur sein que se décident ces interruptions.

Un membre du CMS estime que ce texte est une manière de rappeler aux 48 centres leur responsabilité de recevoir les demandes des femmes.

Pascale Lévy ajoute que les CPDPN peuvent également offrir une prise en charge des détresses psychologiques et sont des lieux de recours prénatal.

Concernant « l'attestation en vue d'un diagnostic préimplantatoire délivrée par le CPDPN », l'organisation entre les CPDPN locaux rattachés aux centres de DPI est bien détaillée dans les recommandations de bonnes pratiques en matière de DPI. Un simple renvoi est donc réalisé dans le texte. Le décret relatif au diagnostic et dépistage prénatal encadre les laboratoires, les examens biologiques de DPN, les CPDPN et l'activité de diagnostic préimplantatoire. Ce décret encadrera donc également le DPI.

Fonctionnement et organisation du CPDPN

Émilie Besegai précise à **un membre du CMS** que la période de renouvellement administratif des CPDPN est détaillée dans le projet de décret.

Un membre du CMS demande s'il convient ou non de préciser dans le « rôle du coordonnateur » (page 20) combien de fois il est renouvelable.

Un membre du CMS rappelle la brièveté des mandats des coordonnateurs (2 ans). Il estime qu'il ne serait pas pertinent de préciser une limitation au nombre de mandats.

La vice-présidente du CMS reconnaît que ce mandat de 2 ans est certes très court mais permet également de régler certaines situations conflictuelles. Il ne faut pas mettre de limitation.

Concernant les « Modalités de saisine du CPDPN », **un membre du CMS** demande si l'obtention d'un consentement écrit est obligatoire. Ces consentements écrits sont administrativement lourds à gérer et elle estime que les femmes qui s'adressent au CPDPN sont généralement consentantes.

Pascale Lévy confirme cette lourdeur administrative. Le consentement écrit figure dans le décret et il n'est pas certain qu'il évolue sur le sujet. La question a déjà été remontée et le sera de nouveau.

Dossier conservé par le CPDPN

Un membre du CMS signale en page 24 que les articles L. 1111-25 à 31 du code de la santé publique spécifient comment le document scanné est conforme à l'original et demande si ces règles sont compatibles avec celles établies par l'Agence Numérique en Santé.

Pascale Lévy doute fortement que l'Agence Numérique en Santé n'applique pas les textes en vigueur.

Émilie Besegai précise que ce paragraphe a été relu par un collègue équivalent CIL de l'Agence. Elle examinera comment rédiger plus clairement cette partie.

La vice-présidente du CMS invite le CMS PEGh à se prononcer sur la saisine n°2022-P-01.

À l'unanimité des membres présents, le comité médical et scientifique approuve la saisine n°2022-P-01 « 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 ».

- **N° 2022-P-03 « Proposition de critères déterminant les situations médicales justifiant, chez une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée, la réalisation d'un examen de ses caractéristiques génétiques à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés » (Pascale Lévy)**

Pascale Lévy indique que le processus de rédaction des recommandations a suivi le même schéma que lors de la saisine précédente, mais en partant des travaux du groupe de travail technique « Post mortem ». Le groupe de travail technique se compose de représentants de l'association française des conseillers en génétique, de l'association francophone de génétique clinique, du centre de référence Cardiogen, du groupe génétique et cancer, de la société française de fœtopathologie, de la société française de médecine légale et d'un procureur général auprès de la cour d'appel.

Dans son article 16-10-I, le code civil précise que « *l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Il est subordonné au consentement exprès de la personne recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen* ». En 2021, la loi de bioéthique a introduit une dérogation à cet article, avec l'article L. 1130-4. Ainsi, « *Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté ou lorsqu'elle est décédée, l'examen peut être entrepris à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés dès lors qu'un médecin suspecte une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. Lorsque la personne est décédée, l'examen est réalisé à partir d'échantillons de cette personne déjà conservés ou prélevés dans le cadre d'une autopsie à des fins médicales.* »

La loi précise ensuite que

« II- Dans les cas mentionnés au I, ce médecin s'assure de l'absence d'opposition de la personne dans les conditions prévues au second alinéa de l'article L. 1130-3. En l'absence d'opposition de la personne, le médecin informe les membres de la famille potentiellement concernés dont il possède les coordonnées, qu'il estime plausible l'existence d'une telle anomalie génétique. Il leur précise qu'ils peuvent accepter ou refuser par écrit la réalisation de l'examen mentionné au I du présent article et qu'il suffit que l'un des membres ait donné son accord pour que cet examen soit réalisé.

III. – L'information sur la présence ou l'absence d'une anomalie génétique identifiée par l'examen prévu au I est accessible, à leur demande, à tous les membres de la famille potentiellement concernés, y compris ceux qui ont refusé que cet examen soit pratiqué, dès lors que le médecin les informe qu'il dispose de ce résultat.

Enfin, préalablement à la réalisation de l'examen ou de l'identification, le médecin s'assure que la personne ne s'y est pas opposée antérieurement auprès de la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 du présent code, de sa famille ou, à défaut, d'un proche ou, le cas échéant, auprès de la personne chargée d'une mesure de protection juridique avec représentation à la personne. »

Un arrêté du ministre chargé de la Santé pris sur proposition de l'Agence de la biomédecine fixe les critères déterminant les situations médicales justifiant, chez une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée, la réalisation d'un examen de ses caractéristiques génétiques à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés.

L'Agence de la biomédecine aura donc deux missions dans le cadre des examens réalisés chez des personnes hors d'état d'exprimer leur volonté ou décédées : réaliser une proposition d'arrêté (définir les critères médicaux permettant de proposer ces examens, objet de la présente saisine) et ultérieurement de préciser les modalités de mise en œuvre de ce nouveau dispositif. Le groupe de travail « post mortem » a commencé à y travailler (Comment vérifier l'absence d'opposition antérieure ? Qui informer parmi les personnes potentiellement concernées ? Que recouvre l'acceptation ou le refus par écrit des membres de la famille ? Comment mettre à disposition des personnes le résultat ?). Les discussions du CMS se focaliseront ce jour sur les critères médicaux conduisant un médecin à proposer un examen aux membres de la famille.

La vice-présidente du CMS demande si ces situations ne concernent que les prélèvements préexistants.

Pascale Lévy répond que ces examens sont réalisés soit à partir d'échantillons déjà conservés, soit dans le cadre d'une autopsie. La difficulté réside dans le fait qu'il s'agit le plus souvent d'autopsies judiciaires alors que la loi prévoit que ce soit réalisé dans le cadre d'une autopsie médicale. Il n'existe pas de bonnes pratiques en matière d'autopsie judiciaire et l'Agence ne pourra pas faire de proposition dans ce cadre, hormis inviter la Société française de médecine légale à faire des recommandations.

Un membre du CMS indique que, lors d'obtention de consentement sur l'autoconservation de gamètes, on demande aux personnes si, en cas de décès, elles souhaitent que leurs gamètes soient détruits ou utilisés à des fins de recherche biologique. Si les personnes demandent leur destruction, comment s'intègrent ces analyses génétiques complémentaires ?

Pascale Lévy indique que leur première intention prime et on ne sera pas autorisé à réaliser d'examen génétique sur les échantillons existants. Ces échantillons sont virtuellement considérés comme non conservés.

Un membre du CMS demande si les patients doivent être informés d'un potentiel examen de tout échantillon, même « anodin » comme une prise de sang qui fait l'objet d'un banking.

Pascale Lévy répond que ce n'est pas l'esprit de la loi.

Un membre du CMS estime que la question est celle du changement de finalité de tout échantillon biologique ou de tissu conservé pour la personne ou à d'autres fins que l'autoconservation. Il sera nécessaire de bien étudier la question de la gestion des échantillons à chaque changement de finalité (comme peut l'entraîner le décès du patient). Si on a connaissance du décès de la personne et que celle-ci a émis le souhait de détruire ses échantillons à son décès, on doit les détruire.

Pascale Lévy confirme que les échantillons doivent être détruits au décès de la personne, si elle en a émis le souhait.

Un membre du CMS précise que cela n'est pas le cas si la personne a donné son autorisation pour utiliser ses échantillons à des fins de recherche après son décès.

Pascale Lévy rappelle que le texte évoque un échantillon conservé et qui a le droit de l'être, sans préciser à quelle visée (recherche...). Le décret pourra peut-être le préciser.

Émilie Besegai précise que cet article vise non pas les donneurs de gamètes mais les morts subites dans lesquelles un médecin suspecte une anomalie génétique. Il peut se rapprocher de la famille et lui proposer de pousser les investigations.

Un membre du CMS indique que sa remarque ne vise pas uniquement les donneurs de gamètes mais toutes les personnes ayant réalisé une autoconservation.

Émilie Besegai indique qu'à l'occasion de l'autopsie médicale, le médecin pourra prélever un échantillon sanguin et proposer l'examen génétique à la famille.

Pascale Lévy ajoute que l'échantillon doit avoir été conservé de manière réglementaire.

Un membre du CMS indique que les centres doivent mettre fin à la conservation des échantillons biologiques au décès de la personne.

Un membre du CMS évoque le cas de l'expression par la personne, avant son décès, de son consentement pour destiner ses échantillons à des fins de recherche biologique en cas de décès.

Un membre du CMS estime que, dans ce contexte, il s'agit davantage de diagnostic que de recherche.

Pascale Lévy rappelle que le décret apportera des précisions sur la nature des échantillons qui pourront être utilisés. La finalité est de réaliser un diagnostic au bénéfice de la famille de la personne.

Un membre du CMS revient sur le cas d'une mort subite dont on veut connaître la cause à des fins de conseil pour les apparentés. Les prélèvements réalisés doivent être descellés.

Pascale Lévy le confirme et explique que c'est la raison pour laquelle le groupe de travail intègre des représentants de la justice (lien entre la conservation judiciaire, la levée de scellés, la traçabilité des prélèvements). Les enjeux seront importants dans la rédaction des bonnes pratiques. Tous les obstacles et les points de complexité ont été relevés.

Un membre du CMS demande ce qu'il en est par exemple d'une biopsie pour un diagnostic de tumeur : ce prélèvement est-il considéré comme n'ayant plus de lien avec le patient et doit-il être détruit ?

Pascale Lévy répond que la loi de bioéthique prévoit un arrêté complémentaire sur les conditions de conservation des échantillons biologiques et fournira un cadre. Elle rappelle que les deux grands enjeux de la conservation des échantillons sont les morts subites et la cancérologie.

Un membre du CMS confirme l'enjeu de la cancérologie. Les familles ayant eu de nombreux décès par cancer pourront désormais demander de réaliser des analyses génétiques sur des matériels stockés (tumoral, tissus sains...). Les malades sont toujours prévenus lors de leur prise en charge au sein d'un centre que leur matériel sera conservé. Les choses sont plutôt bien tracées pour les décès récents. Cette possibilité résoudra un certain nombre de problèmes diagnostics. Faute d'avoir accès aux porteurs de tumeurs, les médecins se rabattent aujourd'hui sur les apparentés indemnes au 1^{er} degré pour tenter de réaliser un diagnostic indirect, avec un coût très élevé pour un service rendu « moyen ».

Un membre du CMS évoque les DPI dans les indications de pathologie à révélation tardive (neurodégénératives...), lorsque le patient lui-même n'est pas diagnostiqué. Les descendants pourraient-ils avoir recours à l'ADN du grand-père décédé d'une telle maladie ?

Pascale Lévy le confirme par défaut, sauf si le grand-père s'est opposé à un diagnostic pour lui-même. Elle note que les membres du CMS ont de nombreuses questions sur le process et rappelle que la présente saisine concerne les critères. Elle propose de présenter à la prochaine séance du CMS les avancées des travaux du groupe de travail qui nécessiteraient une évolution des textes. Les principaux freins concernent la coordination entre le judiciaire et le médical, l'attente

d'éclaircissements par le décret... Ces éléments ne sont pas bloquants au regard des critères médicaux.

Un membre du CMS précise à **un membre du CMS** qu'*a priori*, la mort subite suspecte d'origine génétique ne fait pas partie des situations problématiques en termes de consentement (à vérifier).

Pascale Lévy indique que le groupe de travail a mis en évidence une forte hétérogénéité des pratiques sur le territoire. Les bonnes pratiques permettront d'homogénéiser ces situations et de réaliser une forte communication auprès des sociétés savantes de médecine légale.

Un membre du CMS ajoute que la mort subite du nourrisson est également un domaine très hétérogène.

Pascale Lévy explique que la situation de mort subite du nourrisson est juridiquement moins problématique car on dispose du consentement des parents, comme dans le cas d'autopsie sur mineurs. Elle entend le besoin d'harmonisation des pratiques.

Un membre du CMS demande si le décret doit préciser la liste ou le type des échantillons biologiques utilisables.

Pascale Lévy répond négativement. L'Agence transmettra au ministère les questions posées par le CMS (nature des échantillons, finalités...). La loi ne propose pas actuellement de restriction spécifique à un type d'échantillon. Un arrêté précisera la durée de conservation et donnera une indication sur les échantillons non utilisables car trop anciens. L'Agence demandera s'il est prévu de poser une restriction sur l'origine de l'échantillon conservé. Il n'y a pas de notion d'immédiateté du prélèvement, notamment pour répondre à l'enjeu posé par la cancérologie.

Un membre du CMS rappelle qu'en cancérologie, les échantillons sont notamment conservés pour examiner l'évaluation de son diagnostic et éventuellement des aptitudes thérapeutiques. Il évoquait l'ensemble des collections de prélèvements biologiques (cellules, sang, tissus). Certains échantillons passeront dans des tumorothèques ou dans des CRB à vocation de recherche. Il est important de bien préciser les choses. Certaines collections présentant un intérêt scientifique, voire historique, sont déclarées.

Pascale Lévy confirme que l'Agence demandera bien s'il s'agit d'échantillons uniquement conservés dans le cadre du diagnostic ou également dans une finalité de recherche.

Un membre du CMS confirme en tant que clinicienne l'intérêt d'avoir accès à des collections biologiques d'intérêt. Elle invite également l'Agence à aborder la question de l'affectation de l'acte (à qui ? quel financement ?).

Pascale Lévy assure que ces enjeux seront évoqués. Pour le moment il n'est pas évident que l'acte soit coté. Il s'agit d'un cas d'école intéressant pour le CMS. À partir d'un texte, se posent des questions de bonnes pratiques, d'encadrement, de parcours de soins, de parcours d'échantillons,

d'information et de financement (la personne étant décédée, à qui le rattacher ?). L'équipe de l'Agence chargée de l'offre de soins et du financement des activités a été alertée sur le sujet et l'Agence attirera l'attention de la DGOS sur ces enjeux spécifiques. L'Agence a identifié ce besoin d'évolution de la loi de bioéthique. On pourrait par exemple utiliser un échantillon prélevé dans le cadre d'un cancer pour réaliser un examen en mort subite.

Émilie Besegai précise qu'il s'agira d'un arrêté du ministre de la Santé pris après avis de l'Agence de la biomédecine, de la HAS et des représentants des établissements de santé et des laboratoires de biologie médicale. Il aura pour objectif de définir les règles de bonnes pratiques en matière de conservation et de traçabilité des échantillons biologiques humains prélevés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques ou à l'occasion d'une autopsie réalisée à des fins médicales.

Pascale Lévy estime que cet arrêté abordera la notion de frontière entre le diagnostic et la recherche et le changement de finalité de cet examen.

Un membre du CMS soulève également le problème de traçabilité et d'identité que peut soulever la requalification d'un échantillon dédié à la recherche en un échantillon dédié au diagnostic génétique. La responsabilité des centres peut être mise en jeu.

Pascale Lévy indique que l'objet de la présente saisine est de proposer des critères déterminant les situations médicales justifiant, chez une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée, la réalisation d'un examen de ses caractéristiques génétiques à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés.

Elle donne lecture du texte proposé.

Un membre du CMS demande si un texte définit « hors d'état d'exprimer sa volonté ».

Pascale Lévy répond qu'elle n'en a pas connaissance. Cette notion n'a pas soulevé beaucoup d'interrogation dans les différents groupes de travail (coma...). La notion peut être laissée ouverte et être précisée dans les bonnes pratiques.

Un membre du CMS cite l'exemple d'une personne déficiente intellectuelle, qui n'a pas de langage et qui n'est ni sous tutelle ni sous curatelle, ou d'une personne qui est dans le coma pour un délai restreint. Il demande si un consentement spécifique de la famille sera nécessaire dans ces situations.

Pascale Lévy estime que le premier exemple cité n'entre pas dans le cadre envisagé par le législateur qui a plutôt axé son texte sur les personnes décédées ou dans le coma. Une phrase pourrait le préciser. Ces différents éléments seront précisés ultérieurement dans les bonnes pratiques. En pratique, dès lors qu'un membre de la famille souhaite obtenir l'information, le processus sera lancé. Plutôt qu'un système de consentement, l'Agence prévoit un système de traçabilité du process prévu par la loi.

Un membre du CMS considère que ces examens n'auront pas un caractère d'urgence et laissent le temps de s'assurer de la pérennité de l'état de la personne.

Pascale Lévy précise que la question de savoir quoi faire si l'état de la personne évolue et lui permet de recouvrer sa volonté sera abordée dans les futures bonnes pratiques. Comment gérer le résultat de l'examen génétique, selon que le résultat n'a pas été rendu ou a été rendu. Le groupe de travail planche également sur le parcours de soins.

Elle note sur proposition d'**un membre du CMS** une modification dans le paragraphe II-1 « Critères de gravité » : il s'agit d'écrire « la variabilité d'expression et de pénétrance de la maladie suspectée ».

En conclusion, elle indique avoir noté les nombreuses questions relatives aux bonnes pratiques et à la mise en œuvre, et propose de laisser la rédaction en l'état actuel.

La vice-présidente du CMS invite le CMS PEGh à se prononcer sur la saisine n°2022-P-03.

À l'unanimité des membres présents, le comité médical et scientifique approuve la saisine n° 2022-P-03 « Proposition de critères déterminant les situations médicales justifiant, chez une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée, la réalisation d'un examen de ses caractéristiques génétiques à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés ».

- **N° 2022-P-02 « Recommandations de bonnes pratiques en matière de diagnostic préimplantatoire » (Philippe Jonveaux)**

Philippe Jonveaux présente les processus d'élaboration du texte des recommandations de bonnes pratiques. Les 5 centres de DPI autorisés en France, qu'il remercie, ont fourni un très gros travail pour partager leurs pratiques. Le DPI en appelle à la fois à l'AMP et à deux types de diagnostics, cytogénétique ou moléculaire, réalisés à partir de cellules embryonnaires prélevées à J3 ou J5, et nécessite une organisation complexe. Dans un deuxième temps, une relecture a été faite par les groupes de travail « stratégie en diagnostics » et « stratégie en AMP ». Le CMS réuni ce jour en aura une nouvelle lecture, à la suite de laquelle le texte sera soumis au conseil d'orientation puis en fin de course au ministère de la Santé et de la Prévention. Les retombées du décret DPN/DPI en attente de publication seront déclinées. Par ailleurs, l'Agence actualise les recommandations de bonnes pratiques en AMP (RBP AMP) (les dernières étant parues en 2017). Les références aux RBP AMP 2017 qui sont faites dans le document seront modifiées en conséquence.

L'introduction rappelle qu'il s'agit du premier document qui met en place des recommandations de bonnes pratiques sur le sujet du diagnostic préimplantatoire. Le texte s'articule en quatre grandes parties :

1. Le centre de DPI

- Autorisation administrative donnée par l'Agence de la biomédecine aux établissements ;
- Les professionnels intervenant dans le cadre du DPI : ceux du DPI en tant que tels qui réalisent les activités et ceux qui gravitent autour du DPI dans le parcours de soins ;
- L'organisation interne du centre DPI et son règlement intérieur ;
- Le management de la qualité et de la vigilance : les activités biologiques sont centrales. S'agissant d'une continuité entre l'AMP, la biopsie et le DPI, il importe de s'assurer de la robustesse du parcours grâce à une gestion des risques *a priori* et *a posteriori*, et la mise en œuvre adaptée d'identitovigilance ;
- Un rappel sur l'importance du rapport annuel d'activité permettant à l'Agence d'obtenir les informations qui seront notamment utilisées pour une attribution des dotations de type MIG ;
- Les relations avec les autres centres : le centre DPI obtient une attestation d'un CPDPN qui valide l'indication pour effectuer un DPI. Il existe également un lien avec les autres CPDPN ainsi que des relations avec les centres d'AMP amenés à suivre le parcours des femmes.

2. Les étapes du DPI : AMP, génétique, communication du résultat (couple, femme non mariée).

3. Le parcours Patient : demande de DPI, examen de la demande par le CDPI et le CPDPN, planification.

4. DPI-HLA (recherche d'une compatibilité pour éventuellement traiter un aîné atteint d'une maladie grave avec une greffe de sang de cordon).

Il propose de décliner le document.

Un membre du CMS s'enquiert d'un guide de bonnes pratiques sur les techniques à utiliser.

Philippe Jonveaux répond qu'il est élaboré par les sociétés savantes.

Préambule

Un membre du CMS demande ce qui motive la spécification de « *femme non mariée* ».

Émilie Besegai explique que le terme reprend celui de la loi qui évoque les femmes non mariées et les couples de femmes (les nouveaux publics ayant accès à l'AMP). S'agissant des DPI, l'Agence a choisi de se caler sur ce qui existe dans les RBP en AMP.

Un membre du CMS ajoute qu'il faut s'assurer que la femme seule n'est pas ou plus mariée, car si un enfant naît par AMP et qu'elle est séparée de son mari sans en avoir divorcé, la présomption de paternité attribuera l'enfant à son (ex) mari.

Un membre du CMS ajoute que la même situation peut se produire avec une femme en couple avec un homme sans être divorcée de son précédent conjoint.

Un membre du CMS demande une précision sur le 4^{ème} point du préambule « *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 DPI, on essaie généralement de ne pas réimplanter les embryons.

Philippe Jonveaux explique qu'il s'agit du DPI HLA. Le préambule couvre toutes les situations.

Un membre du CMS estime qu'il est maladroit de le mettre dans le préambule.

Émilie Besegai indique que cette phrase est une redite des dispositions législatives qui touchent au DPI.

Un membre du CMS précise que « les moyens de la prévenir » concernent le diagnostic d'exclusion de type Huntington et « les moyens de la traiter » concernent le typage HLA.

Le centre de diagnostic préimplantatoire

Un membre du CMS s'enquiert en page 8 du type de coordonnateur : s'agit-il d'un biologiste, d'un gynécologue, d'un généticien ?

Émilie Besegai précise que la désignation d'un coordonnateur dans les CDPI est une nouveauté dans les règles de bonnes pratiques qui répond à une demande formulée par l'Agence à la DGS, dans le cadre de la révision du décret DPN/DPI.

Un membre du CMS répond que, dans les CPDPN, le coordonnateur fait partie du 1^{er} cercle.

Un membre du CMS explique que cette mention reste volontairement vague car si on indique qu'il doit s'agir de personnes agréées, cela exclut de fait les gynécologues. Les centres sont multidisciplinaires et chacun s'organise comme il le souhaite.

Un membre du CMS demande si le dossier médical dans lequel le compte rendu est conservé doit obligatoirement être informatisé.

Un membre du CMS explique que les dossiers papier sont de plus en plus rares.

Pascale Lévy propose d'ajouter « *le cas échéant informatisé* ».

Un membre du CMS lit en page 9, dans la partie consacrée au management de qualité, que « *Des éléments spécifiques à ces activités portent sur le prélèvement de cellules embryonnaires qui ne peut être effectué que dans la pièce exclusivement affectée à la fécondation in vitro ou au sein du laboratoire de DPI* ». La zone de prélèvement fait partie de la chaîne du processus de l'AMP et un lieu est obligatoirement réservé au prélèvement. L'unité de lieu est importante et cette phrase donne l'impression qu'on pourrait le faire au sein du laboratoire de DPI et qu'un transport d'embryons a

lieu entre deux endroits. Il faut indiquer qu'une zone est autorisée à faire de la culture embryonnaire pour prélever. Il suggère d'écrire « *au sein de la structure* », qu'il s'agisse du laboratoire d'AMP ou dans une pièce spécifique du CDPI.

La vice-présidente du CMS propose d'écrire « *effectué dans la pièce exclusivement affectée à la fécondation in vitro, que celle-ci soit dans le centre d'AMP ou dans le laboratoire de DPI si les laboratoires sont séparés* ».

Un membre du CMS indique que, dans les quatre autres centres, la biopsie est réalisée dans le laboratoire d'AMP.

Pascale Lévy propose d'écrire « *l'activité de prélèvement embryonnaire ne peut être effectuée que dans les pièces affectées à la fécondation in vitro mentionnées à l'article 21-42-6 ou dans la pièce dédiée à l'activité de prélèvement embryonnaire du laboratoire d'AMP et de DPI* ».

La vice-présidente du CMS accepte.

L'organisation de la pratique des différentes étapes du DPI

Un membre du CMS suggère de modifier le premier paragraphe de la page 18 en écrivant « *Dans certaines situations (les maladies génétiques à révélation tardive, par exemple maladies à expansion de triplets), un double don ou un accueil d'embryon pourrait être proposé au couple ou à la femme non mariée par l'équipe du CDPI* ».

Philippe Jonveaux accepte cette modification.

Un membre du CMS demande s'il est nécessaire de préciser « *qu'une copie du compte rendu de l'examen cytogénétique des embryons biopsiés est conservée dans le dossier du couple ou de la femme non mariée* ».

Philippe Jonveaux suppose que le dossier du couple peut ne pas être conservé au même endroit.

Un membre du CMS explique que, lors d'une inspection, un CPDPN doit présenter les archives devant comporter les attestations de gravité qui font partie du dossier médical de la patiente prise en charge. Il suppose que cette phrase est le pendant pour les CDPI.

Un membre du CMS rappelle que les CDPI doivent avoir à la fois une copie informatisée et une copie papier des consentements (à l'AMP...). Cette demande peut également venir de cette pratique.

Un membre du CMS confirme cette pratique.

Un membre du CMS suggère en fin de page 17 d'enlever la phrase indiquant que « *le donneur peut être recontacté par un médecin* », car la prise en charge en DPI diffère des couples ou des femmes non mariées qui nécessite un tiers donneur.

Philippe Jonveaux explique que le donneur peut être recontacté dans l'éventualité où des caractéristiques génétiques seraient susceptibles d'être révélés et pour lequel des mesures de prévention, de soins ou de conseil génétique peuvent être mises en œuvre. Le donneur suit alors le circuit d'une personne asymptomatique.

Un membre du CMS estime qu'un conseiller en génétique pourrait également recontacter le donneur.

Pascale Lévy rappelle qu'il s'agit de situations particulières et présymptomatiques.

Philippe Jonveaux confirme à **un membre du CMS** que, dans le cas des femmes non mariées éligibles au DPI, les examens chez un donneur ne pourront être que prospectifs.

Un membre du CMS indique qu'en page 19, il, conviendrait d'enlever « *Conformément aux termes de la loi, dans tous les cas, le consentement par écrit est confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de 3 mois* », car cela n'est plus le cas.

Philippe Jonveaux confirme qu'il faut enlever cette phrase.

Un membre du CMS demande pour quelles raisons il est nécessaire de préciser la manière dont sont préparées les cellules en vue d'un examen cytogénétique ou moléculaire, car cela ne permet pas d'utiliser d'autres techniques.

Un membre du CMS estime que la fin de la phrase « *collectées dans un tube en vue d'examen de cytogénétique moléculaire ou de génétique moléculaire* » couvre les différentes techniques.

Un membre du CMS suggère d'écrire en page 17 « *le donneur ou la donneuse de gamètes* ».

Philippe Jonveaux propose d'écrire « *le tiers donneur de gamètes* ».

Un membre du CMS lit en page 18 que « *les techniques de mise au point indirectes, limitant le risque de diagnostic chez le donneur, sont mises en œuvre si la qualité du DPI réalisé est équivalente aux techniques de mise au point directes* ». L'objectif est d'éviter un diagnostic chez un donneur mais une technique indirecte ne permet pas d'être certain que le porteur ne soit pas atteint par la pathologie. L'indirect n'est pas une réponse fiable à 100 %.

Un membre du CMS estime que c'est le cas de tous les donneurs. Elle préférerait appliquer une technique directe dans un premier temps et des techniques indirectes pour la mise au point afin d'augmenter la fiabilité du diagnostic. Ce point doit être vu avec les juristes.

Un membre du CMS répond que son laboratoire réalise très peu de diagnostics directs et travaille majoritairement en indirect.

Un membre du CMS rappelle que, dans le cas évoqué, le donneur qui sera sélectionné pourrait être hétérozygote sur une pathologie donnée, ce qui peut aboutir à un embryon atteint si la femme l'est également. Faut-il valider que le donneur n'est pas du tout porteur ou pas ?

Pascale Lévy rappelle que les situations sont celles de maladies dominantes et non de maladies récessives. Si le donneur et la femme sont porteurs du gène de la mucoviscidose par exemple, on ne fait pas un DPI mais on retourne alors dans une AMP classique.

Pascale Lévy considère que les maladies récessives avec donneur sont un autre sujet. Dans le cadre d'une AMP où l'on a connaissance d'un receveur hétérozygote, peut-on tester ou pas le donneur ? Cela ne conduira dans tous les cas pas à un DPI. Il faut recourir à un autre donneur.

Un membre du CMS cite l'exemple d'une femme dont les embryons ont été congelés et dont le premier enfant révèle que le donneur était hétérozygote. Cette femme est-elle autorisée à entrer dans le cadre du DPI ?

Pascale Lévy estime que le sujet est différent. Si la femme bénéficie d'une AMP avec tiers donneur et que l'enfant naît avec la mucoviscidose, on met en œuvre le dispositif d'information de la parentèle et on teste le donneur. Faut-il faire un DPI derrière ou détruire les embryons ? La question n'a pas été abordée dans le contexte de ces bonnes pratiques.

Un membre du CMS indique avoir compris que pour les femmes qui sont hétérozygotes ou qui savent que des cas de SMA ou autres maladies récessives existent dans leur famille, il fallait tester le donneur.

Pascale Lévy indique qu'en matière de DPI, la question se pose pour des maladies dominantes et où un don est nécessaire. La question de *screener* systématiquement le génome du donneur au cas où il présenterait la même maladie dominante ne s'est pas posée. À partir du moment où un donneur est nécessaire, l'enjeu est celui de la mise au point.

Un membre du CMS demande si une partie des conclusions du groupe de travail « génétique et don » est intégrée dans ce texte.

Pascale Lévy répond que seule la partie relative aux donneurs « dominants » est ajoutée. Le reste figurera dans le cadre des bonnes pratiques en matière d'AMP.

Un membre du CMS suggère d'ajouter la référence de l'article de loi en dernier paragraphe III.B.2 de la page 18 concernant la phrase « *Le compte rendu de l'examen génétique des embryons biopsiés est conservé pour une durée de 30 ans et une copie est disponible dans le dossier du couple ou de la femme non mariée* ».

Le parcours patient

Ce chapitre ne fait pas l'objet de remarques.

Le DPI-HLA

Un membre du CMS estime en page 27 que le DPI avec HLA n'est pas adapté aux femmes non mariées car elles auront eu leur premier enfant avec un autre homme et qu'il sera difficile de trouver un donneur compatible. Elle suggère d'enlever « femme non mariée ».

Émilie Besegai explique que l'Agence a choisi de l'indiquer pour coller le plus possible aux évolutions de la loi et à l'article 2131-4-1.

La vice-présidente du CMS confirme qu'il faut enlever cette mention.

Philippe Jonveaux accepte de retirer cette mention à la femme non mariée.

La vice-présidente du CMS invite le CMS PEGh à se prononcer sur la saisine n°2022-P-02.

À l'unanimité des membres présents, le comité médical et scientifique approuve la saisine n°2022-P-02 « Recommandations de bonnes pratiques en matière de diagnostic préimplantatoire »

- **N° 2022-P-04 « Méthodologie de la mission d'appui et de conseil auprès des centres d'assistance médicale à la procréation » (Audrey Zebina)**

Audrey Zebina rappelle que l'évaluation annuelle des résultats des centres d'AMP a pour objectif de comparer les résultats des centres d'AMP à la moyenne nationale, en prenant en compte le volume d'activité de chaque centre. Cette comparaison est réalisée *via* la méthodologie du *funnel-plot* et construite en deux étapes : le calcul d'un taux d'accouchement standardisé (taux d'accouchement d'un centre si celui-ci avait la patientèle nationale) puis la construction d'un graphique en entonnoir (*funnel-plot*). Sur ce graphique apparaissent le taux national et les intervalles de confiance. Chaque centre d'AMP représenté par un point est positionné en fonction de son taux d'accouchement standardisé et du nombre de ponctions effectuées.

Cette méthodologie permet de classer les centres en trois catégories :

- Les centres dont les résultats sont significativement supérieurs au taux national ;
- Les centres dont les résultats sont significativement inférieurs au taux national ;
- Les centres dont les résultats sont comparables au taux national.

En 2018, le taux d'accouchement cumulé était de 28,1 % au niveau national. 20 % des centres présentaient un taux d'accouchement cumulé inférieur à cette moyenne nationale, avec une moyenne de 20,8 %. 16 % des centres présentaient un taux d'accouchement cumulé supérieur à la moyenne nationale, avec une moyenne de 35 %.

L'Agence de la biomédecine est fréquemment interpellée sur les actions à mener auprès des centres ayant des résultats significativement inférieurs au niveau national, au-delà des outils d'aide à la décision qu'elle a déjà développés (l'évaluation des résultats des centres, définitions d'indicateurs de résultats pour l'ensemble du processus, outils de surveillance en quasi-temps réel comme la plateforme CUSUM). L'Agence a examiné les actions qu'elle pouvait engager avec les professionnels des centres d'AMP, les ARS et les directions des établissements de santé.

En 2022, deux centres d'AMP ont sollicité le concours de l'Agence afin d'identifier des pistes d'amélioration, suite aux évaluations des résultats de leurs centres. L'Agence a souhaité construire une méthodologie d'appui, en s'appuyant sur le groupe de travail « évaluation des résultats des centres d'AMP de l'Agence de la biomédecine » qui a pour mission l'évaluation des activités et l'appui aux centres d'AMP. L'Agence a également échangé avec les membres des groupes de travail constitués pour venir en appui des deux centres qui ont sollicité l'aide de l'Agence. Enfin, les besoins des centres ont également été pris en compte.

Le texte adressé aux membres du CMS PEGh a été présenté le 16 novembre 2022 au groupe de travail « Stratégie en AMP ». Il a été validé avec quelques demandes de modification.

Elle donne lecture du texte qui s'articule comme suit : le cadre, les enjeux, les centres d'AMP concernés, le groupe de travail spécifique, les étapes du processus d'appui (réunions d'échange de pratiques, une visite par des pairs en vue d'un échange de pratiques sur site, une période d'observation dans un autre centre, synthèse des préconisations et suivi de l'impact des mesures), les informations transmises à la direction générale de l'établissement de santé et les informations transmises à l'ARS. Un schéma des étapes du processus d'appui auprès d'un centre d'AMP est présenté.

Un membre du CMS précise que les réunions se tiennent en visioconférence et demande si la première d'entre elle pourrait être organisée en présentiel.

Audrey Zebina indique que les réunions d'échange se déroulent effectivement en visioconférence. L'Agence pourra s'adapter. Si le centre rencontre des difficultés, il sera préférable de les rencontrer sur site.

Un membre du CMS estime que la première rencontre mériterait de se tenir en présentiel.

Audrey Zebina partage cet avis.

Un membre du CMS salue la mise en place de cette méthodologie d'appui proposée aux centres en difficulté. Elle demande à l'Agence de confirmer qu'elle repose bien sur du volontariat et qu'il ne s'agit pas de la proposer systématiquement aux centres situés sous la moyenne nationale. Elle suppose que l'Agence va communiquer sur cette possibilité d'accompagnement, sans le rendre obligatoire.

Audrey Zebina répond que, pour le moment, cet accompagnement repose sur la base du volontariat. L'objectif est néanmoins que les centres les plus en difficulté y aient recours. Il est prévu de fortement communiquer auprès des centres pour les inciter à y faire appel. L'Agence présentera la méthodologie et les retours d'expérience des deux centres qui ont d'eux-mêmes fait appel à l'Agence.

La vice-présidente du CMS invite l'Agence à être attentive à la manière dont les choses seront présentées aux centres. Dire qu'il s'agit de volontariat « pour le moment, mais... », risque de gâcher la démarche qui est très intéressante et de la faire passer comme une mesure de contrôle. Elle demande si l'Agence a déjà commencé à communiquer sur cet accompagnement et comment il est perçu par les professionnels. Il ne doit pas être présenté comme une démarche qui, à terme, pourrait être imposée.

Audrey Zebina assure que la démarche ne sera pas présentée comme cela mais rappelle que le code de la santé publique prévoit que l'Agence diligente des missions d'appui auprès de certains centres. L'objectif n'est pas d'obliger les centres identifiés à l'appliquer.

La vice-présidente du CMS estime que pour fonctionner, cette méthodologie ne pourra jamais être obligatoire, au risque pour l'Agence de sortir de son rôle d'appui.

Un membre du CMS ne sait pas si les centres qui se « portent bien » sont en nombre suffisant pour aller aider les autres.

Audrey Zebina entend le message de vigilance sur le discours à tenir. L'Agence travaillera avec le groupe de travail « évaluation » pour définir un critère de sélection des centres qui pourraient participer au groupe de travail d'appui. Elle a sollicité les centres qui présentent des résultats significativement supérieurs à la moyenne nationale. Elle avait initialement ciblé les centres qui présentaient de tels résultats depuis plusieurs années, mais ce critère sera assoupli pour obtenir un plus grand nombre de centres.

Un membre du CMS entend que cette procédure s'applique à des centres qui ont des résultats inférieurs à la moyenne. Les résultats publiés correspondent à l'activité réalisée deux ans auparavant : le centre a dû se poser des questions en amont. Plutôt que de cibler la démarche sur des centres qui ont de « mauvais » résultats (liés à des causes très diverses comme le manque de moyens, la spécificité de la patientèle...), il suggère de la présenter comme un soutien aux centres qui essaient de comprendre pourquoi leur niveau de croisière diminue et ne pas laisser entendre qu'elle s'adresse aux « derniers de la classe ».

Audrey Zebina confirme que cette démarche s'adresse aux centres qui connaissent des dégradations de leurs résultats et qui n'apparaissent pas nécessairement dans ces évaluations. Tous les centres peuvent être concernés, que la situation soit objectivée par l'évaluation ou par un suivi régulier du centre (indicateurs, CUSUM). Elle précise que les deux centres qui ont sollicité l'Agence en 2022 n'avaient pas des résultats significativement inférieurs au niveau national.

Un membre du CMS comprend la notion de volontariat mais estime que l'Agence pourrait également fixer un seuil (par exemple en deçà de 15 %) en deçà duquel le centre devrait obligatoirement lancer des actions, avec l'appui de l'Agence et des pairs. Ces centres sont là pour traiter des patients. Ces centres devraient être « fortement incités » au volontariat.

Un membre du CMS partage pleinement cette remarque qui va dans l'intérêt des patientes. Il est peut-être nécessaire de fortement insister sur la garantie d'une totale confidentialité de la démarche. Certains résultats sont peut-être trop bas pour être acceptables, dans l'intérêt des patientes et dans celui des enfants à naître.

Michel Tsimaratos considère que les dernières interventions pointent une problématique d'organisation des soins. L'Agence comprend comment une démarche telle que celle présentée ce jour peut aboutir à une mission d'appui qui elle-même peut avoir un objectif si une situation est ou non acceptable. Cette considération relève toutefois des missions de la DGOS et non de celles de l'Agence. L'Agence de la biomédecine ne peut pas en même temps évaluer et proposer la mission d'appui et décider qui doit en bénéficier ou pas. L'Agence est en mesure d'aider les centres à progresser dans une démarche volontaire. Elle ne la transformera pas en une obligation, ce qui n'empêchera pas la DGOS de le faire en demandant aux centres de remplir un certain nombre de critères.

Un membre du CMS entend ces arguments mais rappelle que l'Agence a une mission d'évaluation de la santé des femmes et des enfants conçus par AMP. Il sera compliqué pour l'Agence de ne pas se positionner sur ce sujet. On ne peut pas être insensible aux mauvais résultats des centres, notamment s'ils ont de gros volumes d'activité.

Un membre du CMS cite le cas d'un centre concerné par de mauvais résultats récurrents et qui ne se porterait pas volontaire : la mission d'inspection de l'Agence et de l'ARS peut aller sur place et recommander de subir cette mission d'appui, sous la menace éventuelle d'envisager l'arrêt de son activité.

Un membre du CMS estime que cette démarche pose la question des indicateurs de performance sur lesquels l'Agence se base et qui sont fournis par les centres. Pour éviter tous biais, il ne faudrait pas que ces indicateurs soient fournis par les centres et soient contrôlables autrement.

Philippe Jonveaux rappelle que ces indicateurs conditionnent la MIG.

La vice-présidente du CMS estime qu'à partir du moment où les indicateurs sont publics, ils sont déjà rendus.

Michel Tsimaratos ajoute que ces indicateurs ont d'autres finalités : ils sont notamment adressés à la DGOS pour dimensionner une partie des financements MIG, forfaits.... L'Agence préfère réfléchir à un système d'appui vertueux pour tous. Ces démarches de transformation lente des processus qui ont été appliquées dans d'autres disciplines sont généralement vertueuses. Lorsqu'un centre ne

peut pas grossir, car son bassin de population ne lui permet pas d'atteindre cette masse critique, les conclusions sont plus faciles à tirer.

Un membre du CMS estime qu'au-delà des indicateurs d'activité non contrôlables, on peut évoquer des indicateurs de qualité.

Audrey Zebina estime qu'il faut faire confiance aux centres. Les données remontées sont le reflet de l'activité.

Un membre du CMS demande ce qui justifie que les visites par des pairs en vue d'un échange de pratiques sur site sont d'une demi-journée à 1 journée pour les cliniciens et de 2 journées pour les biologistes. Les process cliniques sont aussi importants à examiner que les process biologiques, en cas de baisse des résultats.

La vice-présidente du CMS suggère d'écrire une ou deux journées pour les deux volets.

Audrey Zebina en prend note.

Un membre du CMS rappelle qu'il est difficile pour les médecins d'être remis en cause. Il est important que l'Agence explique à tous les centres, quels que soient leurs résultats, que la mission d'appui est là pour les aider.

Audrey Zebina confirme que c'est bien la volonté d'informer tous les centres.

La vice-présidente du CMS demande si les centres d'AMP sont déjà informés de cette démarche.

Audrey Zebina répond que l'Agence attend la validation des instances pour le faire. Le dispositif s'améliore au fil des discussions.

Un membre du CMS estime que cette démarche « bienveillante » applique néanmoins une méthodologie d'audit et s'interroge sur son contexte et son cadre. Il est rappelé au début du texte qu'« *Il est inscrit dans le code de la santé publique que l'Agence de la biomédecine doit « diligenter des missions d'appui et de conseil auprès de certains centres* » ». Dans la mesure où l'Agence recueille de nombreux indicateurs au-delà des centres d'AMP, cette méthodologie pourrait-elle s'appliquer plus largement qu'aux seuls centres d'AMP ?

Philippe Jonveaux confirme que la mission ne concerne que les centres d'AMP. Les résultats recueillis ne sont pas les mêmes. Le taux d'examens positifs et d'erreurs du laboratoire ne sont pas recueillis...

Un membre du CMS rappelle que le nombre croissant d'indicateurs recueillis dans les laboratoires pourrait soulever des interrogations.

Un membre du CMS demande si la communication pourrait passer par l'AMP Vigilance.

Audrey Zebina répond que la communication ne passera pas par l'AMP Vigilance mais sera très ciblée et intense (courriers, présentations...).

Un membre du CMS signale avoir rencontré des problèmes en 2018 et n'a pas pu les signaler autrement que par l'AMP Vigilance. L'Agence a été très aidante et son inspectrice a été présente lors de la visite de l'ARS. L'ARS a été bien préparée par l'Agence. Le centre n'était plus adapté en termes d'équipements, de personnels et de locaux au volume d'activité. Il a pu obtenir 1,5 million d'euros pour réaliser ses travaux et renouveler ses équipements. De telles situations peuvent se produire dans n'importe quel centre, même lorsqu'il présente historiquement de très bons résultats. Cette démarche peut être une réelle aide si on pointe un déficit entre l'équipement, les RH, les locaux et le volume activité. Les collègues font généralement de leur mieux et dans la plupart des situations, ce sont ces éléments qui seront mis en évidence.

Audrey Zebina indique que ce ne sont pas les seuls éléments qui apparaissent. Dans le cas qui vient d'être cité, l'action-levier a été l'inspection de l'ARS. La mission d'inspection de l'Agence doit également être impliquée ainsi que les professionnels de la vigilance qui font partie des groupes de travail.

Un membre du CMS entend que l'objectif n'est pas de comparer les centres entre eux mais c'est pourtant bien l'impression que donne cette analyse en *funnel plot*. La démarche est très pertinente mais il faudra être extrêmement vigilant sur le vocabulaire utilisé et la manière de la présenter. Elle donne également l'impression que les centres sont jugés sur des chiffres qu'ils font eux-mêmes remonter, ce qui laisse la porte ouverte aux éventuelles tentations de masquer ou d'enjoliver certains résultats ou de sélectionner de plus en plus les patients pour améliorer les résultats. Il serait regrettable que cette démarche devienne contre-productive.

Un membre du CMS estime qu'il faut examiner des indicateurs multiples et pas uniquement le taux de naissances cumulé. Les pays anglo-saxons fonctionnent avec des taux de naissance vivante par tranche d'âge, ce qui permettrait d'éviter un biais de sélection. Une telle approche par tranche d'âge pourrait être appliquée sur les transferts d'embryon unique à J5. Ces indicateurs pourraient compléter ceux qui existent déjà.

Audrey Zebina rappelle que ces indicateurs sont des points de départ. Chez les deux centres qui ont sollicité l'Agence, ce ne sont pas ces indicateurs précis qui ont posé problème. Elle propose lors d'une prochaine séance du CMS de détailler le calcul du taux cumulé et la manière de reconstruire les parcours patients.

Un membre du CMS se déclare convaincu du caractère bienveillant de l'approche. Il demande si une tutelle peut demander la levée de l'anonymat.

Michel Tsimaratos confirme que l'anonymat s'applique pour les données de santé des individus mais pas pour les centres. L'intérêt de se comparer est de voir ce sur quoi on peut s'améliorer. Il s'agit d'un audit « bienveillant » utile aux centres pour leur permettre d'avancer. Il ne s'agit pas

d'une démarche de biovigilance qui est une veille sur des écarts à la norme et des évènements de non-qualité qui peuvent avoir diverses conséquences. L'Agence ne peut pas faire l'économie de cette analyse si elle veut permettre aux centres en difficulté de progresser. Elle le fait pour l'AMP dans le cadre de la loi. Remonter des chiffres erronés n'irait ni dans l'intérêt des centres, ni dans celui des patientes.

La vice-présidente du CMS rappelle que l'Agence a également pour mission de faire en sorte qu'il existe une équité de prise en charge sur tout le territoire.

Michel Tsimaratos ajoute que sans cette remontée déclarative des chiffres, l'Agence n'aurait pas pu accompagner financièrement les centres. L'Agence déploiera une pédagogie pour réussir à accompagner les centres dans cette démarche vertueuse plutôt que bienveillante.

Un membre du CMS estime qu'il faudra l'appliquer à tous les centres, ce qui permettra de faire bénéficier des bonnes pratiques aux autres.

La vice-présidente du CMS estime que le fait que les centres ayant de bons résultats aident les autres revient à ce partage de bonnes pratiques.

Elle invite le CMS PEGh à se prononcer sur la saisine n°2022-P-04.

À l'unanimité des membres présents, le comité médical et scientifique approuve la saisine n° 2022-P-04 sur la « méthodologie de la mission d'appui et de conseil auprès des centres d'assistance médicale à la procréation ».

Informations

- **Comité national de suivi de la mise en œuvre de la loi de bioéthique du 2 août 2021 dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (Claire de Vienne)**

Claire de Vienne propose de réaliser le bilan d'une année de mise en place de la loi de bioéthique. Le comité national de suivi est piloté par l'Agence de la biomédecine et a été souhaité par le ministre des Solidarités et de la Santé pour suivre la mise en œuvre des mesures nouvelles prévues par cette loi en matière d'AMP pour les couples de femmes, pour les femmes non mariées et pour la conservation des gamètes sans indication médicale. Les parties prenantes de ce comité de suivi sont rappelées.

Ses objectifs sont d'accompagner la mise en œuvre progressive du nouveau texte tout en captant les voix des acteurs de terrain, patients et professionnels de santé, de réaliser des enquêtes à intervalles réguliers et d'identifier les préoccupations et y apporter des réponses efficaces et rapides. Le comité de suivi s'est réuni à quatre reprises en 2022 et la prochaine réunion est programmée en mars 2023. 5 enquêtes ont été réalisées auprès des centres autorisés et ont porté sur les dons de spermatozoïdes, les dons d'ovocytes, l'autoconservation (la conservation non

médicale des gamètes), les moyens à disposition des centres. Une enquête a également concerné les cliniciens travaillant dans des centres clinico-biologiques d'AMP, mais elle n'a pas été renouvelée du fait de son très faible taux de réponse. Enfin, une enquête a été réalisée auprès des directeurs généraux des établissements financés en vue de la mise en œuvre de cette loi.

L'accompagnement financier a été réalisé en plusieurs étapes, avec la promulgation de la loi en août 2021 et la conservation des gamètes sans indication médicale a commencé en janvier 2022. Une aide financière complémentaire (AC) a été versée aux centres, en plus des MIG, pour financer les surcoûts liés à la mise en œuvre de ces nouvelles mesures. Cet accompagnement a commencé en amont de la promulgation de la loi et s'est renforcé au cours de l'année (surcoûts de prise en charge des patientes et des équipements, locaux et personnels médical et paramédical). Un nouveau versement AC est prévu en début d'année 2023.

Elle présente les résultats des enquêtes.

Pour les AMP avec don de spermatozoïdes, entre août 2021 et juin 2022, on recense 17 000 demandes de couples de femmes et de femmes non mariées. 7 600 ont eu une première consultation et 450 tentatives ont été réalisées. On constate une augmentation continue du nombre de premières consultations réalisées au fil des enquêtes et une augmentation exponentielle du nombre de tentatives au deuxième trimestre 2022. En juin 2022, les « nouveaux publics » représentaient 90 % des demandes et 50 % des tentatives. Les délais d'attente étaient de 12 mois en 2021, sont de 13,8 mois fin juin 2022 et sont très variables selon les centres (de 6 à 37 mois).

En 2021, le nombre de donneurs a doublé *versus* 2019 : il y avait 370 nouveaux donneurs au premier semestre 2022. Depuis le 1^{er} septembre 2022, pour donner ses gamètes, il faut consentir à ce que son identité et ses données non identifiantes soient transmises à la personne née du don si elle en fait la demande. Il n'y a pas à ce jour d'information sur l'impact de cette nouvelle mesure sur le nombre de donneurs. Le stock de paillettes de spermatozoïdes au 30 juin 2022 avoisine 90 000 paillettes attribuables. La diminution de près de 50 % constatée depuis la promulgation de la loi est probablement liée aux délivrances et à un tri réalisé dans les cuves (destruction de paillettes non utilisables). Les anciens donneurs qui consentiront à la transmission de leurs informations personnelles quitteront le stock anciens donneurs pour rejoindre le stock de nouveaux donneurs. Certains centres ont vu leur stock diminuer de moitié alors que d'autres l'ont multiplié par deux.

Si les demandeurs souhaitent un appariement sur des critères physiques (couleur de peau...) : 7 % des paillettes attribuables sont dites de phénotype rare. Certains donneurs ont également été testés au plan génétique afin de pouvoir attribuer leurs gamètes à des personnes potentiellement porteuses d'une anomalie génétique et réduire le risque de survenue d'une maladie en vérifiant l'absence d'hétérozygotie chez les donneurs. Ce typage génétique a été réalisé chez 11 % des donneurs qui ont des paillettes en stock et 4 % des paillettes attribuables.

L'AMP avec don d'ovocytes augmente progressivement depuis 2012 : le nombre de donneuses était de 840 en 2021 et en moyenne, chaque année, 1 ponction de donneuse permet à 1,6 couple ou femme non mariée de réaliser au moins 1 transfert d'embryon. Les premières tentatives pour les couples de femmes ont commencé au premier semestre 2022. Des femmes non mariées ont bénéficié d'un double don de gamètes. Les délais pour les dons d'ovocytes sont deux fois plus longs que les dons de spermatozoïdes (jusqu'à 49 mois). Pour les réduire, les centres appliquent une stratégie de réduction de l'accès aux listes d'attente, sur des critères variables. Ces délais vont toutefois perdurer car les nouveaux publics auront besoin de dons d'ovocytes. L'enjeu de communication reste majeur.

Les stocks de spermatozoïdes issus des anciens donneurs sont élevés, sans préjuger de la tendance. Le stock de dons d'ovocytes est très faible en France et les centres travaillent en flux tendu. La liste d'attente est plus longue en don d'ovocytes qu'en don de spermatozoïdes et les délais de prise en charge deux fois plus longs.

En matière de conservation des ovocytes en vue d'une utilisation ultérieure en AMP sans indication médicale, trois enquêtes ont été réalisées. 2 500 demandes de consultation ont été faites au cours du premier semestre 2022, 1 200 ont été réalisées et 300 conservations ont été réalisées. Le délai moyen entre la prise de rendez-vous et la conservation est de 5 mois en France. Les centres d'Ile-de-France ont un nombre de demandes de prise en charge beaucoup plus élevé que dans les autres régions (13 mois *versus* 4 mois en juin).

Un membre du CMS évoque le suivi des stocks de paillettes et les inventaires réalisés sur les stocks disponibles et la cinétique de distribution des anciennes paillettes et d'intégration des nouvelles paillettes. Les disparités entre centres sont grandes et certains centres qui possèdent d'importants stocks pourraient aider d'autres centres en difficultés. Elle demande ce que compte faire le groupe de travail pour traiter ce problème et si une aide logistique pourrait être envisagée pour faire circuler les paillettes entre les centres.

Claire de Vienne indique que l'Agence travaille en articulation avec la Direction Générale de la Santé qui devra définir la date à partir de laquelle seuls les spermatozoïdes des nouveaux donneurs pourront être utilisés. L'Agence de la biomédecine fournit son expertise pour la réalisation des enquêtes mais la DGS pilote les groupes de travail.

Philippe Jonveaux confirme que la DGS s'est approprié cette mission. Une réunion sera prochainement organisée avec l'ensemble des centres (publics et privés) pour contribuer à cette équité et apporter une réponse à la question soulevée par **un membre du CMS**.

La vice-présidente du CMS estime que les moyens qui ont été donnés (5 millions d'euros) sont ridicules au regard du nombre de centres et la Direction de l'AP-HP commence à hausser le ton. L'AP-HP a l'impression que le ministère considère que la demande augmente par l'effet de la nouvelle loi, qu'elle va se tarir et qu'il n'est pas nécessaire de donner autant de moyens.

Un membre du CMS demande comment s'organisent les centres entre la demande de préservation d'ovocytes pour raison médicale et pour raison non médicale. Les centres ont des demandes de DPI de la part de femmes en risque d'insuffisance ovarienne prématurée et leur annoncent deux ans de délais d'attente. Elle demande si le circuit est le même dans les deux situations.

La vice-présidente du CMS estime que c'est ce qui explique la pression d'ouvrir ces dispositifs au privé. Le circuit est différent pour les deux cas de figure. Les centres d'AMP ne sont pas extensibles à l'infini.

Un membre du CMS évoque le décret publié sur les critères d'âge selon lequel les centres ont la possibilité de réaliser des inséminations avec don de spermatozoïdes jusqu'aux 45 ans de la patiente. Il pose de nombreux problèmes (prise de rendez-vous, annonce, revendication des patientes) et elle demande si cette décision est définitive ou peut encore être discutée ?

La vice-présidente du CMS estime qu'un bon argument serait de fournir les chiffres de succès au cours des 18 derniers mois.

Un membre du CMS doute que de nombreux centres aient accepté d'aller jusqu'aux 45 ans. Les résultats issus de l'étranger peuvent être utilisés. Les stocks ne tiennent pas compte du nombre de naissances encore possibles par donneur et ils sont surévalués. Il faut également tenir compte du fait que le nombre de donneurs après septembre 2022 (levée d'anonymat) n'est pas connu.

Un membre du CMS souhaite préparer un courrier adressé à la DGS qui soulève les difficultés que rencontrent les centres d'AMP en matière de gestion du don depuis l'application de ces nouvelles mesures, en évoquant notamment la question de la limite d'âge.

Un membre du CMS confirme qu'il est compliqué d'annoncer aux patientes qui ont passé 45 ans et qui ont plusieurs embryons congelés qu'elles ne pourront pas en disposer.

Un membre du CMS estime que cela pose un autre problème. Les ovocytes ont en effet l'âge de la patiente. Les embryons congelés avant leurs 43 ans sont moins problématiques. Elle souhaite voir si ce décret qui a imposé ce critère d'âge sur l'insémination peut être revu.

Un membre du CMS regrette que les centres soient autorisés là où il y a peu de chance de succès et n'y soient pas là où ces chances existent.

La vice-présidente du CMS confirme que tous les centres d'AMP remontent le même problème.

Claire de Vienne propose de faire remonter ce problème à la DGS.

Un membre du CMS estime que les deux actions doivent être menées simultanément.

- **Groupe de travail « Dépistage prénatal non invasif des anomalies chromosomiques » (Philippe Jonveaux)**

Philippe Jonveaux présente les travaux du groupe de travail qui a été mis en place sur le parcours de soins dans le cadre du dépistage prénatal non invasif des anomalies chromosomiques (DPNI). Ce dépistage s'inscrit en France dans le cadre d'une stratégie nationale de dépistage de la trisomie 21 (à la suite d'une évaluation médico-économique de la HAS). Au regard des évolutions technologiques, il est désormais possible d'étendre ce dépistage à d'autres anomalies chromosomiques. Un grand nombre de laboratoires se sont emparés de cette possibilité sur le territoire et il importait de pouvoir construire un parcours de soins dans une période intermédiaire, dans l'attente de l'évaluation médico-économique de la HAS sur cette extension du dépistage non invasif.

Le groupe de travail « diagnostic prénatal » a été réuni. Le travail a été enrichi par des recommandations de l'ACLF sur la conduite à tenir devant l'identification d'anomalies chromosomiques fœtales autres que les trisomies 13, 18 et 21 par l'étude de l'ADN libre circulant dans le sang maternel. Ces recommandations ont notamment identifié quelles anomalies pouvaient être relevées et avoir un impact sur le suivi en termes de risque fœtal et de risque placentaire.

Le groupe de travail a essayé de bâtir un parcours de soins avec les professionnels.

Concernant la prescription médicale de l'examen biologique (qui porte uniquement sur le dépistage de la trisomie 21) :

- L'attestation d'information n'équivaut pas à la prescription médicale. Les anomalies autres que la trisomie 21 pourraient être considérées comme des données incidentes. Or, les données incidentes ne sont pas prises en compte par la loi dans le cadre du dépistage prénatal mais uniquement dans le cadre du diagnostic prénatal.
- Dans la situation intermédiaire, en attente de l'évaluation médico-économique de la HAS et du nouvel encadrement réglementaire du dépistage.
- L'information du prescripteur contribue, selon le choix éclairé de la femme enceinte, à la prescription du dépistage par ADNlc de T21 fœtale étendu aux autres anomalies chromosomiques.

Concernant le parcours du prélèvement sanguin, afin d'avoir une équité d'accès, le laboratoire de biologie médicale qui effectue ou reçoit le prélèvement pour le dépistage étendu, s'il ne réalise pas l'examen prescrit, adresse le prélèvement conformément à la prescription et au consentement vers un laboratoire en mesure de réaliser cet examen.

Concernant le compte rendu de l'examen biologique, la formulation du compte rendu par le biologiste précise la technique de l'examen contribuant à l'identification des anomalies chromosomiques, assurant au prescripteur une bonne adéquation, entre l'examen réalisé et

l'information qu'il transmet à la femme enceinte, lors du rendu du résultat, conformément à son consentement.

Enfin, le biologiste du DPNI est un acteur direct auprès du prescripteur. En contactant le prescripteur, le biologiste explicite, au besoin, le résultat génétique établi sur le compte rendu, tant du dépistage par ADNlc que celui du diagnostic prénatal, avec la proposition, le cas échéant, d'une orientation vers un avis génétique auprès d'un CPDPN. Ce lien participe à la formation nécessaire des prescripteurs au regard de l'évolution des technologies et des résultats dans le parcours du dépistage.

Un profil chromosomique peut être évocateur d'un processus tumoral maternel, lors du DPNI utilisant un examen génétique étendu. Cette situation mobilise un parcours de soins spécifique et un avis réglementaire est sollicité auprès de la DGS. La HAS portera une attention particulière dans son évaluation à ces situations.

En conclusion, il faut privilégier un parcours de soins garantissant aux femmes enceintes une information explicitant l'objet de l'examen de dépistage (soit de la trisomie 21, soit un examen plus étendu avec la possibilité de résultats autres que la trisomie 21). Le groupe de travail avait pour mission de diffuser les modalités organisationnelles aux professionnels, *via* les représentants des sociétés savantes, dans cette période intermédiaire précédant l'évaluation médico-économique de la HAS et un nouvel encadrement réglementaire du dépistage par ADNlc.

La vice-présidente du CMS estime que cette situation inconfortable pour les prescripteurs et les biologistes va perdurer un moment, faute de littérature disponible. Le message n'est pas du tout passé chez les sages-femmes et les obstétriciens.

Un membre du CMS estime qu'il est nécessaire d'améliorer les connaissances sur les anomalies segmentaires. Il est important de colliger les cas et accumuler les données.

La vice-présidente du CMS suppose que l'ACLF est dynamique et regroupe les différents cas.

Un membre du CMS demande si ce dépistage étendu sera proposé à toutes les femmes enceintes et entend que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment informés.

La vice-présidente du CMS répond négativement. Il est proposé aux femmes bénéficiant d'un DPNI, après un résultat de dépistage par les marqueurs sériques compris entre 1/50 et 1/1000. Pour ce qui est de l'information des professionnels de santé, la trisomie 13-18-21 seule est beaucoup plus prescrite que le « whole genome ».

Un membre du CMS suggère à l'Agence de réaliser une plaquette simple qui pourrait être diffusée *via* les sociétés savantes aux professionnels de santé et médecins qui suivent les grossesses. L'information doit passer car ils ont un devoir d'information aux patientes.

La vice-présidente du CMS répond qu'il est difficile de réaliser une communication « simple ». Les CPDPN et les réseaux de périnatalogie transmettent l'information.

Un membre du CMS demande si cet examen est pris en charge à 100 %.

La vice-présidente du CMS répond que le prix est le même, que l'on demande le dépistage de la trisomie 21, la 13-18-21 ou tous les autres.

- **Appel d'offres recherche « AMP, médecine fœtale et diagnostic génétique » (Nicolas Chatauret)**

Ce point est reporté à la prochaine séance.

Questions diverses

Un membre du CMS s'enquiert du calendrier des prochaines séances.

La vice-présidente du CMS répond que les prochaines séances sont planifiées le 30 janvier 2023 après midi, le lundi 27 mars 2023 toute la journée, consacré aux appels d'offres recherche et le 3 juillet 2023 après-midi.

NB Rectificatif post séance du 05.12.2022

Les prochaines séances du CMS se tiendront le

- lundi 30/01 de 9h30 à 16h30
- lundi 27/03 de 9h30 à 16h30 (séance AOR, appels d'offre recherche)
- lundi 03/07 de 9h30 à 16h30
- jeudi 23/11 de 14h à 17h30

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 17 heures 35.