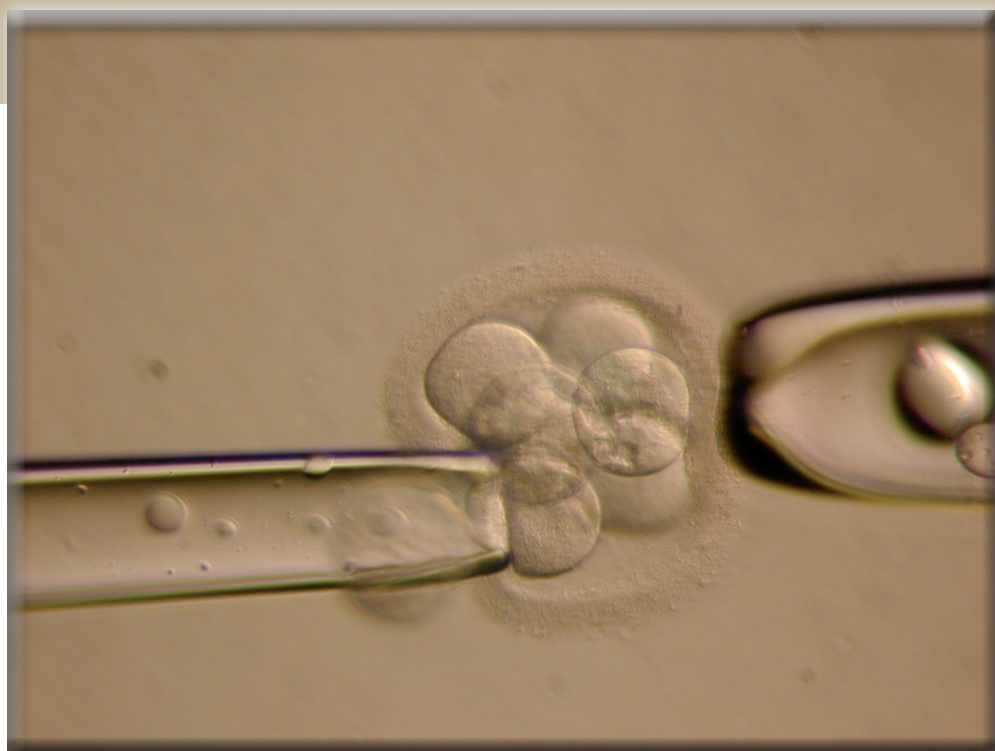


RAPPORT ANNUEL 2010 – 2011

Commission Fédérale pour la recherche médicale
et scientifique sur les Embryons in vitro



Préambule

Conformément à la disposition de la loi du 11 mai 2003, la «Commission Fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les Embryons in vitro» (ci-après en abrégé CFE) est tenue de déposer un rapport annuel d'activités au Sénat. Le présent rapport a été rédigé par le Président, la Vice-présidente et le Secrétaire scientifique et il a été approuvé lors de la séance du 12 novembre 2012.

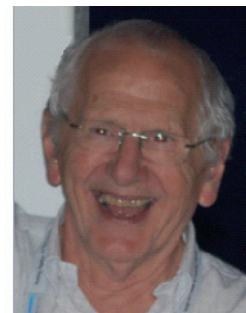
Il s'agit du troisième rapport annuel de la CFE. Le premier rapport annuel couvrait la période 2006-2008. Le deuxième couvrait la période allant de 2008 au 30 juillet 2010.

Le présent rapport couvre la période allant du 30 juin 2010 au 31 décembre 2011.

Toute observation ou remarque concernant le présent rapport est la bienvenue.



Bénédicte Jacobs
Présidente

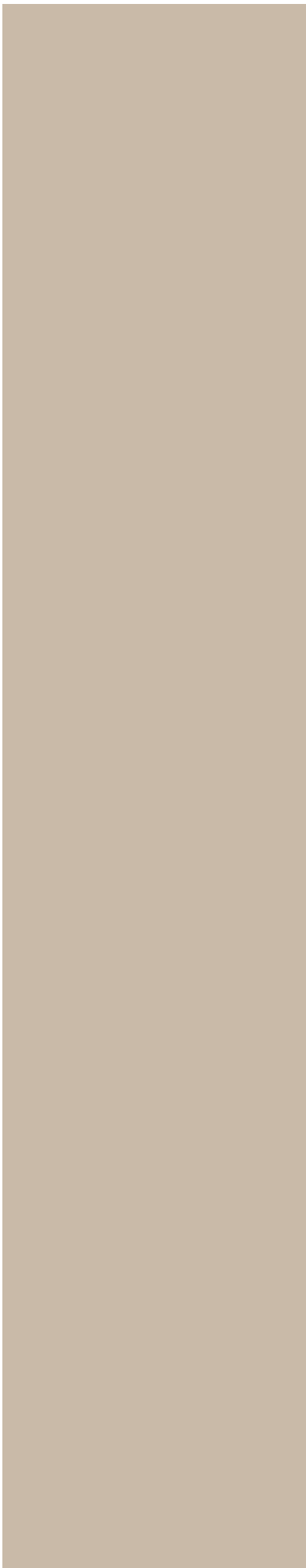


André Van Steirteghem
Vice- président

Le présent rapport a été rédigé par le Bureau de la CFE en poste depuis le 12/02/2013

Table des matières

I.	COMPOSITION DE LA CFE EN 2010-2011	1
	<i>I.1. Le Bureau exécutif</i>	<i>1</i>
	<i>I.2. Les membres de la Commission</i>	<i>2</i>
	<i>I.3. Secrétariat</i>	<i>4</i>
II.	LA CFE EN PRATIQUE	4
	<i>II.1. Réunions de la CFE</i>	<i>4</i>
	<i>II.2 Rapport financier</i>	<i>5</i>
	<i>II.3 Communication interne</i>	<i>5</i>
III.	FONCTION D'INFORMATION DE LA FCE	6
IV.	FONCTION D'AVIS DE LA COMMISSION	6
	<i>IV.1. Avis de la CFE pendant la période 2010-2011</i>	<i>6</i>
	<i>IV.2. Consentement libre et éclairé, article 8 de la loi du 11 mai 2003</i>	<i>20</i>
	<i>IV.3. Questions posées à la CFE.....</i>	<i>25</i>
V.	FONCTION DE SUIVI DE LA CFE	25
	<i>V.1. Suivi scientifique</i>	<i>25</i>
	<i>V.2. Suivi éthique</i>	<i>26</i>
	<i>V.3. Suivi juridique</i>	<i>27</i>
	<i>V.4. Participation à des séminaires, colloques et conférences</i>	<i>27</i>
	<i>V.5. Groupe de travail formulaire d'information et de consentement du patient.....</i>	<i>27</i>
VI.	PERSPECTIVES POUR LA PÉRIODE 2011-2012.....	28
VII.	CONCLUSION	29
VIII.	ANNEXES	31
	<i>Annexe 1.</i>	
	<i>Présences aux réunions de la Commission fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les embryons in vitro en 2008 – 2011</i>	<i>33</i>
	<i>Annexe 2.....</i>	<i>34</i>
	<i>Annexe 3.</i>	
	<i>Aperçu des avis de la CFE au cours de la période 2008-2011</i>	<i>35</i>
	<i>Annexe 4.</i>	
	<i>Aperçu de l'utilisation d'embryons et d'ovules à des fins de recherche scientifique, sur la base de formulaires de suivi</i>	<i>36</i>



I. COMPOSITION DE LA CFE EN 2010-2011

La Commission doit se composer de 14 membres effectifs, comme le prévoit la loi du 11 mai 2003, art. 9 §2. Les membres sont désignés par le Sénat (MB 31/03/2006, p. 18045; 5/12/08, p. 124) et sont répartis comme suit: 4 docteurs en médecine, 4 docteurs en sciences, 2 juristes et 4 experts en problèmes éthiques et en sciences sociales. Il convient de désigner, pour chaque membre effectif, un membre suppléant.

Il convient de veiller dans la composition de la commission, à une représentation équilibrée des différentes tendances idéologiques et philosophiques. La commission ne peut compter moins d'un tiers des membres de chaque sexe et doit comporter autant de membres d'expression française que néerlandaise. Leur mandat a une durée de 4 ans.

L'AR du 22/09/2004 fixant les moyens administratifs et financiers qui sont attribués à la Commission fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les embryons in vitro a été publié le 21/10/2004 (2004/22801). Depuis ce moment, la Commission remplit ses missions.

La Présidente et la Vice-président pour la période couverte par le présent rapport ont été choisis pendant l'assemblée plénière du 30 juin 2008.

I.1. Le Bureau exécutif

Le Bureau exécutif se compose des membres suivants :

Présidente : Bénédicte Jacobs, juriste (30/06/2008 – 21/06/2012)

Vice-président : André Van Steirteghem, professeur émérite à la Vrije Universiteit Brussel (30/06/2008 – 26/06/2012)

Le secrétariat est composé de secrétaires scientifique et administratif. Conformément à la loi, la Présidente et le Vice-président appartiennent à un rôle linguistique différent et exercent leur fonction pour une durée de deux ans.

Le bureau n'a pas été modifié durant 4 ans car la commission n'a été renouvelée qu'en juin 2012 en lieu et place de juin 2010. Les élections et la crise politique qui a suivi expliquent partiellement cette absence du renouvellement.

Après vérification auprès de l'administration il a été décidé, en l'absence de disposition légale ad hoc, que les membres dont le mandat était clôturé en 2010, poursuivaient leur travail jusqu'au renouvellement afin d'assurer la continuité du travail et des missions à accomplir.

1.2. Les membres de la Commission

Tant les membres effectifs que suppléants sont invités aux assemblées plénières. Les membres suppléants sont encouragés à participer effectivement à toutes les activités de la CFE.

Comme déjà dit précédemment, les membres de la Commission sont nommés pour un mandat de 4 ans. Leur mandat est renouvelable (article 9, § 3 de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons in vitro).

En 2008, 9 nouveaux membres ont été nommés. Cette nomination a été publiée au Moniteur belge du 5/12/2008; ed. 3 p. 124 (voir annexe 2).

Des appels à candidature ont été publiés au Moniteur belge (18/11/2009, 18/03/2010 et 9/08/2011).

Malgré ces trois appels, le nombre de candidats n'a pas permis de remplir complètement le cadre.

Le Tableau I décrit la composition de la CFE pour la période couverte par le présent rapport. Le nom des membres désignés en 2008 est souligné ou en gros.

Vous trouverez également en **annexe 1** une liste indiquant les présences des membres pendant les années 2010-2011.

Tableau 1 : Composition de la Commission fédérale (Avis officiels au Moniteur belge du 31/03/2006 et du 05/12/2008)

<u>Le bureau exécutif</u>	
PRESIDENTE – VOORZITTER Bénédicte JACOBS (FR)	VICE-PRESIDENT – ONDER-VOORZITTER André VAN STEIRTEGHEM (NL)
<u>Les groupes de travail</u>	
Docteurs en médecine – Artsen	
Jean-Jacques CASSIMAN (NL) Gilbert COOREMAN (NL) Fabienne DEVREKER (FR) Luc ROEGIERS (FR) – ontslag 15/06/2010 – einde van mandaat	Thomas D'HOOGHE (NL) Paul COSYNS (NL) <u>Sophie PERRIER d'HAUTERIVE (FR)</u> Dominique CHARLIER (FR) – Démission le 06/09/2009
Docteurs en Sciences – Doctors in Wetenschappen	
Robert PIJNENBORG (NL) – ontslag op 06/03/2009 Josiane VAN DER ELST (NL) Arsène BURNY (FR) Anne VAN CAUWENBERGE (FR)	<u>Björn HEINDRICKX (NL)</u> <u>Usha Rani PUNJABI (NL)</u> <u>Caroline JOUAN (FR)</u> Emmanuel HERMANS (FR)
Juristes – Juristen	
Dirk VAN DER KELEN (NL) – ontslag 14/06/2010 – einde van mandaat Bénédicte JACOBS (Présidente - FR)	Erik MEWISSEN (NL) <u>Nicole GALLUS (FR)</u>
Experts en questions éthiques et en sciences sociales Deskundigen in de ethische problemen en de sociale wetenschappen	
Sofie BLANCQUAERT (NL) - einde van mandaat - 14/06/2010 André VAN STEIRTEGHEM (Ondervoorzitter - NL) <u>Marie-Geneviève PINSART (FR)</u> <u>Françoise CAILLEAU (FR)</u>	Gerry EVERS-KIEBOOMS (NL) – ontslag 14/06/2010 – einde van mandaat Guido PENNING (NL) <u>Laurent RAVEZ (FR)</u> <u>Henri ALEXANDRE (FR)</u>
<u>Le secrétariat</u>	
Secrétaire scientifique Ann DEVOS (01/01/2007 - 17/12/2008) Fabrice PETERS (07/01/2008 – 31/08/2010) Didier STRAELER (01/09/2010 – 01/04/2011) Velichka KONTOZOVA-DEUTSCH: Contrat de remplacement 16/05/2011- 31/07/2012;	Secrétaire scientifique adjointe Inge VAN MIEGHEM (01/02/2009 - 01/06/2010) Isabelle DE MAESENEIRE (01/08/2010 - 01/10/2011)

À titre d'information la composition de la CFE en 2012 est jointe au présent rapport, présentée au Tableau 2 (en annexe 2).

Il apparaît qu'à ce jour, la Commission n'est pas encore complète. Un nouvel appel à candidatures a été publié le 16/10/2012.

1.3. Secrétariat

Conformément à la loi du 03/10/2008, le secrétariat devrait se composer d'un secrétaire scientifique de niveau A3 et d'un secrétaire adjoint de niveau B.

Depuis le début de la CFE, la situation relative au secrétariat est instable, donnant ainsi lieu à plusieurs changements au niveau du personnel. En l'espace de cinq ans, cinq personnes différentes ont en effet occupé ces deux fonctions (voir Tableaux 1 et 2).

La CFE attend toujours la nomination définitive d'un secrétaire scientifique de niveau A3 pour assumer cette fonction de manière optimale. Actuellement Dr. Velichka Kontozova-Deutsch occupe cette fonction avec, à ses côtés la secrétaire administrative, Madame Carine Decaluwé.

II. LA CFE EN PRATIQUE

II.1. Réunions de la CFE

La CFE se réunit tous les mois, à l'exception de juillet et août. Toutes les réunions ont lieu à l'Eurostation, Bloc II, Place Victor Horta 40 à 1060 Bruxelles. La CFE y dispose de salles de réunion en suffisance. La CFE souhaite qu'il en soit aussi de même à l'avenir. La participation des membres aux réunions (du 30 juin 2010 au 31 décembre 2011) est reprise à l'**annexe 1**.

Outre les assemblées plénières, des réunions du Bureau ont également lieu. Au cours de cette période, le Bureau s'est réuni à onze reprises.

Deux groupes de travail étaient actifs au cours de cette période.

1. Formulaire de satisfaction du patient.

Ce groupe de travail était composé de membres de la CFE et d'experts externes.

- Membres de la CFE : Guido Pennings, le Président et la Vice-présidente.
- Experts externes : Hilde Van de Velde (UZ Brussel) et Petra De Sutter (UZ Gent).

2. Groupe de travail ad hoc relatif à l'avis 29.

Les activités effectuées de ce groupe de travail sont traitées ci-dessus, page 14-16.

II.2 Rapport financier

En 2009, le budget est était de 32.000 €.

En 2010, il était de 26.000 € et, en 2011, de 25.000 €

Les coûts liés à l'utilisation de e-Comm (Be-Connected) ont également été pris en compte. Les publications et les traductions officielles des rapports pour le site web de la CFE (www.embryos.be) réduiront davantage le budget.

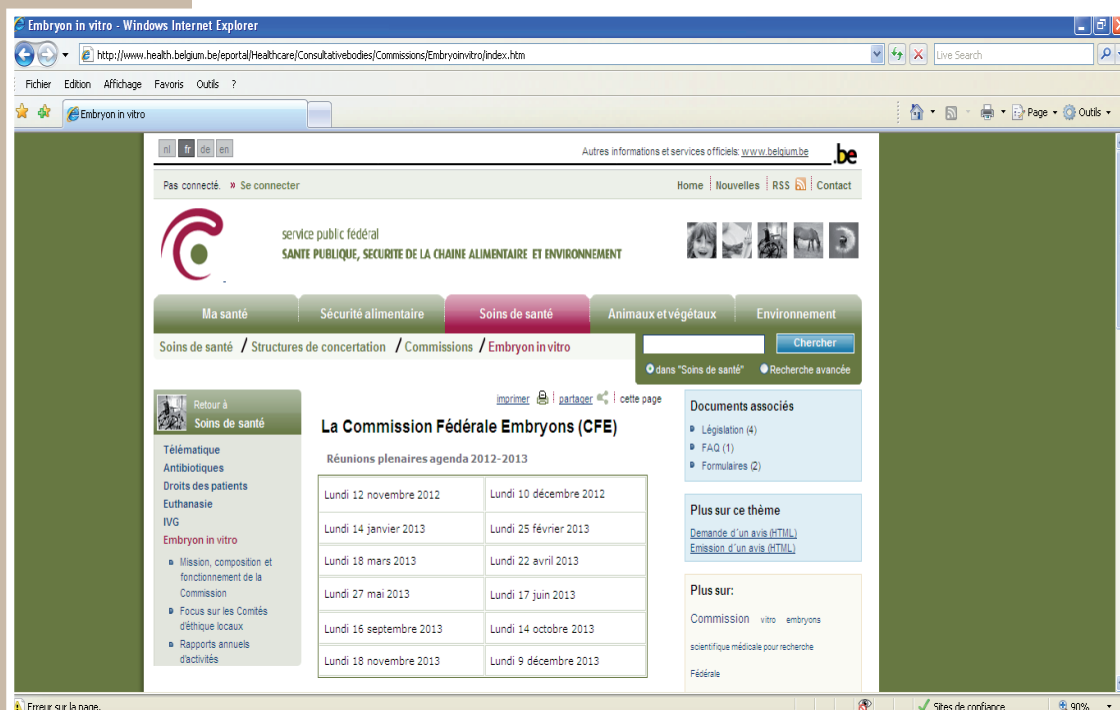
II.3 Communication interne

En juillet 2011, les e-Communities a été transformée en Be-Connected. Ce portail électronique veille à ce que les membres de la CFE puissent recourir à la communication sécurisée et qu'ils puissent consulter des fichiers parfois volumineux qui bloquent les messageries électroniques lorsqu'elles sont envoyées. Une extension des outils informatiques permettrait un fonctionnement sans impression inutile de documents.

Il a été décidé de ne plus faire usage de Be-Connected à partir de 2012.

Le secrétariat dispose du logiciel EndNote. Celui-ci permet un classement et une mise en page rapides d'une partie des informations du suivi scientifique.

Pour garantir une meilleure transparence du fonctionnement du CFE, son site web est régulièrement mis à jour par le secrétariat (www.FCE-CFE.be; www.embryos.be).



III. FONCTION D'INFORMATION DE LA FCE

Les tâches informatives de la Commission sont les suivantes :

- Informer le gouvernement, le parlement, les conseils des communautés et le public conformément à l'article 10 de la loi de 2003.
- Elaborer et tenir à jour un système de documentation et d'information.

La mission d'information que la Commission fédérale embryons doit remplir à l'égard des Autorités a donné lieu au présent rapport annuel.

Les questions posées à la Commission sont traitées par le secrétariat, après avis de la CFE.

En ce qui concerne la centralisation de la documentation et des informations relatives à la recherche sur les embryons in vitro en Belgique, il importe de réaliser un inventaire le plus exhaustif possible des études en cours et des études terminées, afin d'assurer la transparence souhaitée en ce domaine particulier par le législateur.

IV. FONCTION D'AVIS DE LA COMMISSION

IV.1. Avis de la CFE pendant la période 2010-2011

En 2010-2011, la Commission a reçu 14 demandes d'avis, dont deux ne relevaient pas du champ d'application de la loi relative à la recherche sur les embryons.

Les avis de la CFE sont numérotés et répertoriés comme suit : «ADV_ xxx», où xxx représente le numéro de l'avis.

Pour chaque avis, le rapport reprend les informations suivantes :

- Titre du projet
- Nom des chercheurs
- Institution où la recherche est réalisée
- Durée du projet : date de début et de fin. La date de début est la date à laquelle le projet est approuvé
- Description du projet.

Titre du projet : «Totipotency in early human embryos and embryonic stem cells»

Nom des chercheurs : Pr Hilde Van de Velde.

Institution où la recherche est réalisée : Centrum Medische Genetica, Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG); Vakgroep Embryologie en Genetica (EMGE), UZ Brussel

Durée du projet : 4/10/2010 – 4/10/2014

Bref résumé du projet : objectif de l'expérimentation : l'objectif de la recherche consiste à étudier les processus moléculaires qui régulent le développement normal des embryons humains, plus spécifiquement le statut totipotent des blastomères. Certains de ces processus sont déjà étudiés chez la souris... Cette recherche sur des embryons humains et sur des cellules souches embryonnaires est unique.

Bref résumé du projet : dans le modèle souris, il est démontré que la collaboration entre les facteurs de transcription Oct-4, Nanog et Sox-2 joue un rôle crucial durant l'embryogenèse précoce lorsque les blastomères ne sont pas totipotents. Ces facteurs semblent également importants dans la préservation du statut pluripotent des cellules souches embryonnaires humaines et sont dénommés gènes «sterness». Nous avons déjà procédé à des recherches sur l'expression de ces facteurs de transcription sur les embryons humains, à présent, nous souhaitons déterminer la fonction de ces facteurs durant le développement précédant l'implantation. Nous voulons étudier les processus par lesquels ces facteurs de transcription interagissent en les régulant «par le haut» (injection d'ADN) et «par le bas» (injection de siRNA). À différents moments au cours de l'embryogenèse précoce, nous injecterons des blastomères et assurerons le suivi du développement in vitro en blastocystes (différentiation en bouton embryonnaire et en trophoctoderme). Nous étudierons également les nouveaux facteurs potentiels qui jouent vraisemblablement un rôle dans la totipotence et la différenciation. Nous étudierons également ces processus dans les cellules souches embryonnaires humaines. Nous trouverons peut-être là l'origine des cellules souches dans l'embryon. Les patients du CGR donnent leur consentement écrit pour que leur matériel soit utilisé pour cette étude (relève du point 4 du consentement informé et de la brochure d'information qui s'y rapporte). Lors de ces expériences, il est essentiellement fait usage d'embryons congelés qui deviennent disponibles pour l'étude une fois passé le délai de conservation convenu. Il est exclusivement fait usage d'ovules maturés in vitro ainsi que d'ovules matures pour lesquels il n'a pas été trouvé de sperme chez le partenaire. Au moyen de ces ovules sont créés des embryons destinés à la recherche (moyennant autorisation de la Commission fédérale pour la recherche sur les embryons in vitro), en recourant à un donateur de sperme consentant.

Titre du projet : «Vitrificatie van eicellen en embryo's van de mens»

Nom des chercheurs : Pr Hilde Van de Velde

Institution où la recherche est réalisée : UZ Brussel, Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG)

Durée du projet : 19/07/2011 – 19/07/2015

Bref résumé du projet : objectif de l'expérimentation : l'objectif de cette recherche consiste à étudier les processus moléculaires régulant le développement normal de l'embryon cellulaire. Plus spécifiquement, le statut totipotent des blastomères. Certains de ces processus sont déjà étudiés chez la souris... Cette recherche sur des embryons humains et sur des cellules souches embryonnaires est unique. Bref résumé du projet : dans le modèle souris, il est démontré que la collaboration entre les facteurs de transcription Oct-4, Nanog et Sox-2 joue un rôle crucial durant l'embryogenèse précoce lorsque les blastomères ne sont pas totipotents. Ces facteurs semblent également importants dans la préservation du statut pluripotent des cellules souches embryonnaires humaines et sont dénommés gènes «sterness». Nous avons déjà procédé à des recherches sur l'expression de ces facteurs de transcription sur les embryons humains, à présent, nous souhaitons déterminer la fonction de ces facteurs durant le développement durant l'implantation. Nous voulons étudier les processus par lesquels ces facteurs de transcription interagissent en les régulant «par le haut» (injection d'ADN) et «par le bas» (injection de siRNA). À différents moments au cours de l'embryogenèse précoce, nous injecterons des blastomères et assurerons le suivi du développement in vitro en blastocystes (différentiation en bouton embryonnaire et en trophoctoderme). Nous étudierons également les nouveaux facteurs potentiels qui jouent vraisemblablement un rôle dans la totipotence et la différenciation. Nous étudierons également ces processus dans les cellules souches embryonnaires humaines. Nous trouverons peut-être là l'origine des cellules souches dans l'embryon. Les patients du CGR donnent leur consentement écrit pour que leur matériel soit utilisé pour cette étude (relève du point 4 du consentement informé et de la brochure d'information qui s'y rapporte). Lors de ces expériences, il est essentiellement fait usage d'embryons congelés qui deviennent disponibles pour l'étude une fois passé le délai de conservation convenu. Il est exclusivement fait usage d'ovules maturés in vitro ainsi que d'ovules matures pour lesquels il n'a pas été trouvé de sperme chez le partenaire. Au moyen de ces ovules sont créés des embryons destinés à la recherche (moyennant autorisation de la Commission fédérale pour la recherche sur les embryons in vitro), en recourant à un donateur de sperme consentant.

Analyse de la Commission

Pour la 1^{ère} fois depuis sa création, la commission fédérale a été saisie d'une problématique délicate durant l'année 2011, car les obligations procédurales qui reposent sur les chercheurs n'ont pas été respectées avant le début de la recherche.

Le projet de recherche précité a débuté en juillet 2008.

Ce faisant, l'article 7 de la loi du 11 mai 2003 a été violé. La commission, une fois saisie, a ordonné la suspension immédiate de la recherche dans l'attente de l'examen du dossier.

Les auteurs du projet initial ne faisaient plus partie du centre de recherche lorsque le projet est soumis à la commission. Ils ont été interpellés directement par la commission. Seul l'un d'entre eux n'a pas réagi.

La commission a eu l'occasion de recevoir longuement un des membres de l'équipe en date du 29/11/2010, lors d'une de ses séances plénières. Le projet de recherche, les buts poursuivis et l'état d'avancement des travaux ont été exposés et il a été confirmé que le projet était suspendu.

La commission en groupe restreint en s'est rendue au sein du laboratoire de recherche afin d'examiner tous les dossiers des patients qui ont donné leurs embryons pour la recherche et qui ont été utilisés par le projet, ou devraient l'être.

L'avis que la commission a dû prononcer était très délicat. Non seulement l'UZ Brussel est le plus gros centre de recherche en Belgique et se doit à ce titre, de faire œuvre exemplative, mais en outre, le caractère délicat de la recherche et la création d'embryons à des fins de recherche imposait d'autant plus de rigueur dans la gestion du projet.

La commission a pu constater que la nouvelle équipe en charge du projet s'est montrée totalement transparente et a soumis le dossier, de sa propre initiative, à la commission dès qu'elle a découvert la difficulté.

La commission a également eu l'occasion de vérifier que le consentement des patients avait été sollicité préalablement conformément à la loi et que les autres articles importants de la loi étaient respectés (le projet était scientifiquement et éthiquement tout à fait justifié). Enfin, l'UZ a respecté la demande de suspension du projet alors même que cela pénalisait lourdement plusieurs doctorants travaillant sur ce projet.

Dès lors que des résultats de recherche ont été obtenus et que des embryons ont été utilisés, dans le respect de la volonté des patients,

le refus de la poursuite du projet n'était pas constructif. Supprimer ces données et ne pas les utiliser serait contraire aux demandes des patients et ne rencontrerait pas l'objectif de la loi du 13 mai 2003 qui vise avant tout à une utilisation rationnelle et responsable des embryons surnuméraires.

La commission a donc décidé, à l'unanimité, de valider le projet de recherche commencé en juin 2008 et de permettre ainsi la reprise des travaux. Cette validation est toutefois exceptionnelle et intervient dans un contexte très particulier. Elle ne peut en aucune façon être considérée par l'UZ ou tout autre centre de recherche comme une acceptation de l'erreur commise voire comme la minimisation de cette dernière. L'erreur commise est une erreur importante, mais le contexte délicat de cette affaire, le projet en lui-même et la façon dont l'UZ a réagi face aux événements sont autant d'éléments qui ont guidé la commission dans sa décision.

L'administration (SPF santé publique) a été avisée de cette erreur et elle déterminer le cas échéant, les mesures qu'elle estime devoir prendre.

Cet avis a été l'occasion d'appeler chacun à faire preuve de plus de vigilance.

Titre du projet : «Invloed van embryomorfologie op stamcelderivatie efficiëntie en moleculaire karakterisering / identificatie van intermediaire structuren tussen binnenste celmassa en stamceluitgroei» (extension de l'Adv_022)

Nom des chercheurs : Pr. Dr P. De Sutter

Institution où la recherche est réalisée : UZ Gent, Reproductieve Geneeskunde.

Durée du projet : 07/12/2011 – 07/12/2014

Bref résumé du projet : dans le prolongement de découvertes très récentes dans la littérature, nous souhaiterions demander une extension de notre étude portant la référence ADV_022 et intitulée «*Invloed van embryomorfologie op stamcelderivatie efficiëntie en moleculaire karakterisering / identificatie van intermediaire structuren tussen binnenste celmassa en stamceluitgroei*».

Cette extension porte sur les 2 sujets suivants : (i) vérifier quand débute l'inactivation du chromosome X et (ii) vérifier quel est l'effet de l'ajout de «petites molécules» sur le développement de l'embryon et l'efficacité de la dérivation des cellules souches.

1. Inactivation du chromosome X

Il est présumé que le début de l'inactivation du chromosome X a lieu au cours de la première différenciation précoce du développement embryonnaire. Les découvertes préliminaires suggèrent que le mécanisme d'inactivation du X est installé de manière homogène dans les cellules/ les tissus provenant de la masse cellulaire intérieure du blastocyste, alors qu'il est hétérogène s'il provient de cellules du trophoctoderme. C'est pourquoi nous souhaitons vérifier, dans les recherches concernant le projet approuvé de cellules souches d'embryons, de blastocystes et de cultures de cellules souches précoces, si cette homoplasme ou cette hétéroplasme de l'inactivation du chromosome X est toujours présente. La méthylation de quelques gènes liés au X (notamment Androgen Receptor, histone3 lysine 27, gammaH2A) sera examinée afin qu'une distinction puisse être établie entre chromosome X actif et inactif. Pour ce faire, certains embryons, blastocystes et cultures de cellules souches précoces de l'étude approuvée des cellules souches seront détruits afin de faire l'objet d'une analyse moléculaire.

2. Effet des petites molécules sur le développement de l'embryon et la dérivation des cellules souches.

De récentes études ont démontré que l'ajout d'inhibiteurs de voies de différenciation augmente de manière significative l'efficacité de la dérivation des cellules souches chez la souris, et que ces «petites molécules» sont également en mesure d'accroître la reprogrammation de manière générale. Les découvertes préliminaires chez la souris ont également montré que l'utilisation de ces petites molécules fournit des blastocystes qui présentent une expression supérieure de marqueurs de cellules souches pluripotentes. C'est pourquoi nous voulons également ajouter quelques une de ces petites molécules (notamment pluripotin, BIO, PD25901...) aux moyens de culture de cellules souches d'embryon utilisés, afin de voir si elle peut accroître l'efficacité de la dérivation des cellules souches.

Titre du projet : «Research at the interface between human genetics and reproduction (Methusalem grant) : derivation of human embryonic stem cell lines from human preimplantation embryos»

Nom des chercheurs : Pr Dr K. Sermon

Institution où la recherche est réalisée : UZ Brussel, Research Group Reproduction and Genetics (REGE) Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG)

Durée du projet : 19/07/2011 – 19/07/2015

Bref résumé du projet : en 2002, notre groupe d'étude a entamé des recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines (hESC), qui ont déjà fait depuis l'objet de différentes publications sur ce thème. À l'heure actuelle, nous avons dérivé 27 différentes lignes hESC, parmi lesquelles 17 portent un «single gene disorder» (SGD) (1-4). Ces lignes sont à n'en pas douter non seulement d'une grande valeur pour la recherche en embryologie fondamentale, mais aussi pour la recherche de la base moléculaire des SGD qu'elles portent.

Nous voulons étendre davantage nos possibilités pour la dérivation de lignes hESC provenant de la préimplantation d'embryons. Notre objectif final est le développement d'une technologie maison pour l'obtention de lignes hESC cliniquement utilisables, ce qui veut dire des cellules pouvant éventuellement être utilisées pour la transplantation sur l'homme, et donc dérivées et cultivées dans des conditions GLP. Pour permettre cela, nous voulons introduire de nouvelles technologies pour la dérivation et la culture de hESC.

Pour améliorer la dérivation, nous voulons par exemple appliquer l'isolement mécanique du bouton embryonnaire. Pour répondre aux exigences en matière de conditions de cultures, nous voulons tester des systèmes et des matrices de cultures définis, disponibles dans le commerce qui permettent une culture sans co-culture avec cellules nourricières. De plus, nous introduirons de nouveaux facteurs de croissance susceptibles de renforcer le statut pluripotent des lignes hESC (naïvehESC, 5). Toutes nos lignes hESC seront entièrement caractérisées et enregistrées dans le registre hESC de l'UE (www.hescereg.eu).

Ce projet fait partie de la Methusalem Grant qui a été décernée au Pr Inge Liebaers. Cette partie du projet sera menée du 1/04/2011 au 31/12/2015.

Références

1. Mateizel et al. (2006) Derivation of human embryonic stem cell lines from embryos obtained after IVF and after PGD for monogenic disorders. Hum Reprod, 21:503-511.
2. Mateizel et al. (2010) Derivation, culture, and characterization of VUB hESC lines. In vitro Cell Dev Biol Anim, 46:300-308.
3. Geens et al. (2009) Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres of two 4-cell stage embryos. Hum Reprod. 24:2709-2717.
4. Mateizel et al. (2011) Establishment of hESC lines from the inner cell mass of blastocyst-stage embryos and single blastomeres of 4-cell stage embryos. Human Embryonic Stem Cells Handbook (K. Turksen, ed); Methods in Molecular Biology. Springer
5. Buecker et al (2010) A murine ESC-like state facilitates transgenesis and homologous recombination in human pluripotent stem cells. Cell Stem Cell. 6:535-546.

Titre du projet : «Onderzoek van de epigenetische stabiliteit en veiligheid van geassisteerde voortplantingstechnieken»

Nom des chercheurs : Pr De Rycke Martine

Institution où la recherche est réalisée : UZ Brussel, Centrum Medische Genetica

Durée du projet : 20/07/2011 – 20/07/2015

Bref résumé du projet : Bon nombre de couples connaissant des problèmes de fertilité sont aidés par des techniques d'assistance à la procréation (ART). Depuis quelques années, une association est présumée entre les ART et des défauts épigénétiques. Des études épidémiologiques chez l'homme et les données provenant de modèles animaux suggèrent que les défauts épigénétiques dans le développement précoce peuvent donner lieu à un phénotype modifié, comme un poids peu élevé à la naissance ou une survenance accrue d'affections métabolisme et cardiovasculaires, à un âge ultérieur. Par la recherche épidémiologique sur des gamètes humains, de jeunes embryons, du sang de cordon et des échantillons de placenta, après ART et après conceptions spontanées (SC), on peut obtenir des informations sur les processus de reprogrammation épigénétiques fondamentaux chez l'homme, ainsi que sur l'influence des ART sur l'épigénome. Dans les gamètes et les jeunes embryons seront vérifiés la configuration de la chromatine et les modèles de méthylation de l'ADN, ainsi que l'expression et la localisation des ADN méthyltransférases. Dans un deuxième volet sont comparées l'expression et la méthylation des modèles d'ADN de gènes spécifiques (tant «imprinted» que «non-imprinted») associées à la croissance et à la nutrition durant le développement fœtal et placentaire. Ces résultats peuvent être mis en corrélation avec des paramètres, via la base de données des études de suivi des enfants ART (poids à la naissance, ainsi que données des biomarqueurs cardiovasculaires et métaboliques).

Titre du projet : «Totipotency and differentiation in early human embryonic cells»

Nom des chercheurs : Pr. Hilde Van de Velde

Institution où la recherche est réalisée : UZ Brussel, Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG)

Durée du projet : 20/07/2011 – 20/07/2015

Bref résumé du projet : During human preimplantation development the totipotent zygote divides and undergoes a number of changes leading to the first differentiation in the blastocyst on day 5: trophoctoderm (TE) and inner cell mass (ICM). The TE is a differentiated epithelium responsible for implantation and the ICM forms the embryo proper and can serve as a source for embryonic stem cells. The undifferentiated status is sustained by the widely studied master regulator genes NAN(X POU5F1 and SOX2, but little is known about genes determining trophoctoderm formation in the human embryo. The blastocyst implants on day 6-7 and the second differentiation occurs in the ICM on day 8 resulting in specification of primitive endoderm (PE) and epiblast (EPI). First, we plan to focus on when and how the first differentiation event is initiated, more in particular we will investigate the events occurring at the compaction stage. Next we intend to analyze the second differentiation event and try to answer the question whether human embryonic stem cells (hESC) originate from the inner cell mass or from the EPI.

The aim of this study is to elucidate mechanisms responsible for the initial differentiation process in the early embryo

Part 1:

We hypothesize that the 1st lineage direction is initiated by position and/or polarization.

Part 2:

We hypothesize that hESC originate from early ICM cells rather than EPI cells.

Titre du projet : «Exploring the true nature of human pluripotent stem cells: differences and similarities in key gene expression and differentiation capacity»

Nom des chercheurs : Pr Dr K. Sermon

Institution où la recherche est réalisée : UZ Brussel, Research Group Reproduction and Genetics (REGE), Centrum Reproductieve Geneeskunde(CRG).

Durée du projet : 21/12/2011 – 21/12/2015

Bref résumé du projet : Les cellules souches pluripotentes humaines (hPSC) constituent un modèle important pour l'étude in vitro des processus et affections du développement humain ainsi que du statut totipotent et pluripotent. Par ailleurs, elles sont considérées comme une source cellulaire possible pour la médecine régénérative ^(1,2). Notre groupe de recherche *Reproductie ten Genetica* (REGE) possède un vaste curriculum en ce qui concerne les caractéristiques de la pluripotence dans les embryons humains préimplantatoires et dans les cellules souches embryonnaires humaines (hESC) ⁽³⁻⁶⁾. Une meilleure connaissance des différences et des concordances entre hPSC de différentes origines peut contribuer à exposer davantage les mécanismes de pluripotence. Le labo hESC de RGE possède une grande expérience dans la dérivation, la culture, la caractérisation et la différenciation des hESC dérivés du bouton embryonnaire de blastocystes ^(7,8). Ces hESC peuvent être utilisées comme étalons de contrôle pour toutes les expériences comparatives. D'autres cellules souches pluripotentes que nous voulons étudier sont les blastomères distincts dérivés de hESC dérivées de blastomères distincts d'embryons au stade de clivage ⁽⁶⁾, les PSC induits (iPSC), et les hESC «naïves» ⁽⁷⁾.

Cette étude a des implications majeures, non seulement sur la manière dont nous voyons les emblons préimplantatoires durant l'IVF, mais aussi sur la translation clinique des hPSC en médecine régénérative. Même les plus infimes différences dans la capacité de différenciation ou dans la propension à la malignité des hPSC peuvent avoir un impact significatif sur le résultat clinique. Ce projet est fondé sur l'expertise acquise au sein de REGE et se déroule en étroite collaboration avec les autres projets de recherche en cours au sein du groupe d'étude.

Les principaux objectifs sont :

- A) La dérivation de hPSC de différentes origines.
- B) L'étude des concordances et des différences dans l'expression génique entre hPSC de différentes origines.
- C) La corrélation des modèles d'expression génique avec la capacité différentielle et la propension à la malignité de ces lignes cellulaires.

1. Passier (2003) Potential of human embryonic stem cells in regenerative medicine. *Horm Res*, 60S3:11-14.
2. Ben-Nun, Benvenisty (2006) Human embryonic stem cells as a cellular model for human disorders. *Mol Cell Endocrinol*, 252:154-159.
3. Van de Velde H et al. (2008) The four blastomeres of a 4-cell stage human embryo are able to develop individually into blastocysts with inner cell mass and trophectoderm. *Hum Reprod*, 23:1742-1747.
4. Cauffman et al. (2009) Markers that define stemness in ESC are unable to identify the totipotent cells in human preimplantation embryos. *Hum Reprod*, 24:63-70.
5. Mateizel et al. (2009) Characterization of CD30 expression in human embryonic stem cell lines cultured in serum-free media and passaged mechanically. *Hum Reprod*, 24:2477-2489.
6. Geens et al. (2009) Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres of two 4-cell stage embryos. *Hum Reprod*, 24: 2709-2717.
7. Buecker et al. (2010) A murine ESC-like state facilitates transgenesis and homologous recombination in human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 6:535-546.

- a) Klimanskaya et al. (2006) Human embryonic stem cells derived from single blastomeres. *Nature*; 444:481–485.
- b) Klimanskaya et al. (2007) Derivation of human embryonic stem cells from single blastomeres. *Nat Protoc*; 2:1963–1972.
- c) Chung et al.(2008) Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell*;2:113–117.
- d) Geens et al. (2009) Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres of two 4-cell stage embryos. *Hum Reprod*, 24: 2709-2717.
- e) Giritharan et al. (2011) Human embryonic stem cells derived from embryos at different stages of development share similar transcription profiles. *PLoS ONE* 6(10): e26570.

Justification de la création spécifique d'embryons pour la recherche :

Il n'est pas possible de dériver des lignes hESC de blastomères d'embryons au stade comportant de 4 à 8 cellules avec des embryons surnuméraires. Il n'est en effet pas possible d'utiliser à ce stade des embryons IVF frais de bonne qualité parce qu'ils font à ce moment encore partie du plan reproductif des parents. Il n'est pas non plus possible d'utiliser des embryons surnuméraires congelés. Il n'y a pas d'embryons congelés à 4 cellules. Les embryons à 8 cellules, congelés en recourant à un protocole DMSO, sont fortement endommagés par la congélation et ont de ce fait une survie très faible; quant aux embryons à 8 cellules, congelés par vitrification, ils ne peuvent faire l'objet de l'étude que dans les 4 ans au plus tôt (5 ans après congélation). Les lignes hESC qui ont à ce jour été dérivées de blastomères sont toutes été dérivées d'embryons frais (^{a-e}). Afin d'utiliser de manière optimale ces embryons préparés pour la recherche scientifique, chacun des blastomères distincts sera utilisé pour ces expérimentations.

Titre du projet : «Betreffende gebruik van PGD (pre-implantatie genetische diagnostiek) op het poollichaam van de eicel bij mitochondriale pathologie: validatie van de PGD techniek op embryo's

Nom des chercheurs : Pr Dr P. De Sutter

Institution où la recherche est réalisée : UZ Gent, Reproductieve Geneeskunde.

Durée du projet : 21/12/2011 – 21/12/2015

Bref résumé du projet : La plupart des mutations pathogènes de l'ADN mitochondrial (mt) sont hétéroplasmiques, ce qui veut dire que tant un mtADN mutant (= anormal) qu'un mtADN normal se trouvent dans les cellules. Ce rapport est généralement exprimé en un pourcentage de la quantité présente de mtADN muté, le «mutation load». Les ovules de patients présentant une affection mitochondriale posséderont donc une certaine charge mutationnelle. Nous pouvons déterminer la charge mutationnelle de ces ovules via PGD sur le télomère.

Les embryons qui contiennent une charge mutationnelle supérieure à 20 %, ou qui en contiennent une qui soit inférieure à 20 %, mais qui, en raison d'une qualité embryonnaire moins bonne, ne peuvent entrer en ligne de compte pour le transfert embryonnaire ou la congélation, seront conservés en culture jusqu'au 3^e ou au 5^e jour, et nous demandons l'autorisation :

- de désagréger les blastomères individuels des embryons et, via PIG, de déterminer la quantité mutationnelle sur les blastomères individuels, afin de valider notre technique PGD ;
- de procéder à la biopsie des cellules individuelles sur les blastocystes provenant tant de la masse cellulaire intérieure que du trophoctoderme, et d'en déterminer la charge mutationnelle via PGD, en guise de validation.

9) Adv_038_UZLEUVEN

Titre du projet : « Optimalisatie van vitrificatie methode van gebiopsieerde embryo's »

Nom des chercheurs : Pr Sophie Debrock, Pr Carl Spiessens

Institution où la recherche est réalisée : Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum (LUFC)

Durée du projet : 28/11/2011 – 28/04/2012

Bref résumé du projet : In deze studie worden twee invriesmethoden voor het invriezen van gebiopsieerde embryo's vergeleken: de vitrificatiemethode van het LUFC waarbij het embryo onmiddellijk aan de cryoprotectant wordt blootgesteld en de vitrificatiemethode van het fertiliteitscentrum in UZ Gent waarbij de blootstelling aan cryoprotectantia geleidelijk verloopt.

10) Adv_039_UZLEUVEN

Titre du projet : “Ontrafelen van de oorzaak van frequente segmentele breuken in humane embryo's”

Nom des chercheurs : Pr Dr T. D’Hooghe, Pr Dr Thierry Voet

Institution où la recherche est réalisée : Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum (LUFC), Centrum Menselijke Erfelijkheid (CME), Gent

Durée du projet : 21/12/2011 – 21/12/2015

Bref résumé du projet : dans cette étude, nous voulons mettre à jour la cause de l'instabilité chromosomique embryonnaire humaine, en mettant l'accent sur les expériences susceptibles d'identifier la cause du nombre de variations dans la copie segmentaire d'ADN. Selon notre hypothèse, les écarts segmentaires sont une conséquence des ADN non réparés ou incorrectement réparés avec des cassures double brin (CDB apparaissant avant la fertilisation ou immédiatement après. La fréquence, le moment, l'apparition, l'origine maternelle et paternelle, la position chromosomique ainsi que les mécanismes moléculaires conduisant à la CDB pendant l'embryogenèse précoce seront déterminés. La réparation de l'ADN et les mécanismes de réparation dans les embryons humains seront ensuite étudiés. On examinera ensuite si et dans quelle mesure des cassures double brin d'ADN et des écarts segmentaires sont fonction de propriétés maternelles et paternelles spécifiques pouvant varier entre les personnes.

Titre du projet : “Genoomwijde haplotypering van blastomeren als een generische methode voor preimplantatie genetische diagnose (PGD)”

Nom du chercheur et institution où la recherche est réalisée : Pr Dr T. D’Hooghe; Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum (LUFC), Prof. Dr. Thierry Voet, Centrum Menselijke Erfelijkheid (CME), Gent; Pr Dr Karen Sermon, Karen, Pr Dr Hilde Van de Velde; Centrum Medische Genetica, Centrum Reproductieve Geneeskunde (CMG) UZ Brussel

Durée du projet : 21/12/2011 – 21/12/2015

Bref résumé du projet : Le diagnostic génétique préimplantatoire (DGP) pour les affections chromosomiques ou monogènes s’effectue aujourd’hui au moyen respectivement de FISH et de PCR. Ces techniques d’analyse génétique doivent toutefois être optimisées pour chaque couple de patients et ne peuvent par ailleurs pas, à l’heure actuelle, constituer une solution pour chaque couple. L’analyse de type “array” des polymorphismes d’un nucléotide simple (SNP) et le nombre de variantes de la copie ADN, de même que la reconstruction haplotype de ces cellules individuelles (Vanneste et al. 2009, Nature Medicine; Voet et al., submitted) offrent la possibilité de poursuivre le développement jusqu’à une nouvelle technique diagnostique générique pour le DGP. Dans cette étude, nous entendons appliquer cliniquement la technologie d’un proof-of-concept.

IV.2. Consentement libre et éclairé, article 8 de la loi du 11 mai 2003

Durant l'année 2011, la commission a été, une nouvelle fois, interpellée par des questions complexes liées au consentement libre et éclairé tel que défini par la loi de 2003.

La commission a décidé de mettre en place un groupe de travail en 2012 afin de faire le point sur les problématiques liées au consentement de façon plus large et approfondie que lorsqu'elle est saisie par un projet spécifique.

- a. Problématique des embryons/gamètes donnés frais, pour une recherche ultérieure : ils seront donc congelés avant d'être utilisés.*

La commission a déjà eu l'occasion de rappeler que l'article 8 de la loi du 11 mai 2003 est extrêmement rigoureux. Le patient doit pouvoir consentir pour un projet de recherche précis et non pour un domaine de recherche.

La commission avait cependant toléré l'utilisation d'un listing de domaine de recherches lorsque les embryons ou les gamètes surnuméraires sont congelés dès lors qu'il n'est pas possible de prévoir, lorsque les patients signent leur document relatif au consentement, quel projet de recherche sera en cours lorsqu'ils seront utilisés.

La commission exige cependant dans le respect de la loi que le don pour la recherche de gamètes fraîches ou d'embryons frais fasse l'objet d'un consentement précis. Il convient donc de prévoir une liste des projets en cours, liste qui doit contenir le titre précis du projet, sa durée estimée et un court résumé permettant de préciser le but poursuivi, la technologie utilisée et le mode d'obtention des gamètes.

- b. Problématique des embryons donnés à la recherche avant l'entrée en vigueur de la loi de 2003 : le consentement donné par le patient est général et ne rencontre pas le prescrit légal (question soulevée par l'ULB)*

Avant la mise en œuvre réelle de la loi de 2003, les chercheurs et membres des services de fécondation in vitro, organisaient personnellement la gestion des embryons surnuméraires. Certains centres, avaient déjà prévu des conventions à présenter aux auteurs du projet parental.

Ces derniers devaient signaler ce qu'ils entendaient voir advenir des embryons surnuméraires qui étaient congelés et qui ne faisaient plus partie de leur projet parental. Ils avaient le choix entre la destruction ou le don à la recherche dès lors que ces embryons ne pouvaient plus être donnés à un autre

couple passé un délai de 5 ans.

De nombreux couples ont donc marqué leur accord pour donner à la recherche les embryons surnuméraires lorsque le délai de 5 ans serait advenu. Ils n'ont cependant pas été informés du type de recherche, etc.

Malgré de nombreuses tentatives, il n'est pas possible de retrouver les auteurs du projet pour leur proposer de renouveler leur consentement de façon plus précise.

Par conséquent :

- Faut-il détruire ces embryons ?
- ou
- Peut-on les utiliser pour des projets de recherche approuvés par le comité d'éthique et la commission fédérale relative à la recherche sur les embryons ?

Il convient de rappeler que l'article 8 de la loi de 2003 précise :

“Les personnes concernées donnent leur consentement préalable libre, éclairé et consigné par écrit à l'utilisation des gamètes ou des embryons in vitro à des fins de recherche. Ledit consentement ne peut être donné qu'après que les personnes concernées aient reçu toutes les informations nécessaires concernant :

- *les dispositions de la présente loi;*
- *la technique d'obtention des gamètes;*
- *l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ou du traitement;*
- *l'avis rendu en la matière par le comité local d'éthique et, le cas échéant, par la Commission fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les embryons in vitro.*

Le chercheur informe les personnes concernées de leur droit de refuser de céder des gamètes ou des embryons in vitro à des fins de recherche et/ou de traitement, et de leur droit de, retirer leur consentement jusqu'au début de la recherche.

Le consentement n'est valable que si tous les donneurs concernés ont marqué leur accord. Le refus a posteriori est donné valablement par un seul des donneurs.

Les embryons in vitro existant à la date de l'entrée en vigueur de la présente loi ne peuvent faire l'objet d'une recherche qu'avec le consentement des personnes concernées.”

Il est important de signaler deux éléments importants :

- Alors que la loi prévoit des peines de prison et des amendes pour la violation de l'article 3,5°, des articles 4, 5 et 6, elle ne prévoit aucune sanction pénale pour la violation de l'article 8.

Les travaux préparatoires permettent de constater que le législateur a délibérément décidé de ne pas prévoir de sanction pénale pour l'article 8 de la loi. En effet, un amendement a été déposé pour instaurer une sanction en cas de violation de cette disposition et cet amendement a été rejeté dès lors que le Conseil d'État avait estimé adéquates les mesures de sanctions proposées par le projet.

Dans cette situation, il semble correct de soutenir que si des sanctions sont prévues pour certains articles et non pour d'autres, c'est qu'une gradation dans l'importance des dispositions a été faite.

- Aucune disposition transitoire n'a été prévue par le législateur. Elle est entrée en vigueur le 31 octobre 2004 (article 15 de la loi de 2003 et AR du 22 septembre 2004)

L'article 8, dernier alinéa, semble clair : depuis le 31 octobre 2004, tout embryon qui est utilisé dans un programme de recherche doit faire l'objet d'un accord préalable donné par les auteurs du projet parental, conformément à la législation de 2003.

Concrètement, lorsque les embryons ont été congelés avant le 31/10/04, cette disposition imposerait au chercheur de faire une recherche pour retrouver les auteurs du projet parental et ensuite, leur demander de se pencher sur la question d'un don à la recherche en expliquant les projets de recherches alors que cela fait des années que ces couples ne sont plus dans un processus de PMA, qu'ils ont peut-être déménagé, divorcé, etc., et qu'en tout état de cause, ils ne pensaient pas être encore interpellés sur cette question, estimant avoir déjà répondu.

Le dernier alinéa ne fait en effet aucune distinction entre des embryons congelés des années avant l'entrée en vigueur et ceux qui seront congelés après l'entrée en vigueur de la loi. Il précise uniquement que "les embryons existants" doivent faire l'objet d'un consentement.

Les travaux préparatoires de la loi permettent de constater que la question a été soulevée, Monsieur Colla ayant même déposé un amendement qui sera rejeté, pour prévoir un régime transitoire pour les stocks d'embryons (TP 2-695/18).

La commission s'est également penchée sur la loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales ou à des fins de recherche scientifique prévoit, en son article 44, une disposition transitoire qui aurait été fort utile en l'espèce. En effet, en 2008, le législateur accepte de permettre l'utilisation de matériel humain lorsqu'il n'est pas possible de retrouver « les propriétaires » de ce matériel. Seule une recherche scientifique est autorisée.

A l'occasion de l'examen de cette législation, le Pr Genicot rappelle toutefois certains principes applicables avant cette législation et pouvant enrichir notre réflexion (Droit médical, ed. Larcier, P.746 et s.) :

Traditionnellement, le consentement de la personne concernée est requis et ne peut être présumé ; un choix délibéré de sa part est requis, notamment en ce qui concerne les prélèvements destinés à une analyse ou à une recherche scientifique. Classiquement, il s'il agit sans le consentement du sujet pour prélever des tissus sans finalité diagnostique ou thérapeutique, mais dans un but purement scientifique, le médecin se rend coupable de coups et blessures volontaires. Il faut en effet insister sur ce que la personne reste maître de son corps et des composants de celui-ci et doit être en mesure d'accepter leur utilisation à des fins scientifiques dénuées d'intérêt immédiat pour elle, y compris après son décès.

(...) Il faut encore envisager l'utilisation du matériel prélevé à d'autres fins que celles pour lesquelles la personne a consenti (...). En règle générale, le prélèvement en vue d'une biopsie emporte l'intention de céder la propriété ou la maîtrise du matériel prélevé, sauf circonstances particulières. L'exécution de bonne foi du contrat médical suppose alors que le médecin respecte le but dans lequel les substances ont été prélevées, sauf à obtenir à nouveau le consentement exprès du patient s'il envisage de s'en éloigner. Il reste qu'une telle analyse juridique de principe est parfois difficile à respecter dans la réalité médicale et scientifique et qu'elle peut pêcher par manque de réalisme.

Après réflexion, la commission a finalement conclu de la façon suivante :

Le consentement des auteurs du projet parental a été obtenu pour permettre de la recherche sur les embryons. Il n'est pas envisageable, de façon réaliste, d'obtenir un nouveau consentement de leur part afin de répondre aux exigences de la loi. Si les embryons ne sont pas utilisés pour des projets de recherche, la décision des auteurs n'est pas respectée.

Le droit fait souvent application du principe de proportionnalité qui nous impose de faire une balance entre les intérêts en présence, les conséquences de la décision, etc.

En l'espèce, le législateur a voulu imposer d'obtenir un consentement pour l'utilisation des embryons. Les travaux préparatoires sont clairs sur ce point. En revanche, alors que le législateur avait l'occasion de prévoir une mesure particulière pour le passé, il ne l'a pas fait, contrairement aux législations suivantes en matière de recherche sur l'être humain.

Vu les éléments suivants :

- le législateur n'a pas prévu de sanction pénale, contrairement à d'autres obligations, créant ainsi une hiérarchie
- les patients ont consenti à ce que leurs embryons soient utilisés dans un programme de recherche
- les législations dans des domaines semblables ultérieurs ont eu à cœur de solliciter le consentement, mais on a prévu des dérogations et des dispositions transitoires, ce qui n'a pas été effectué en l'espèce
- il serait injustifié de ne pas respecter la volonté des auteurs du projet parental. Cela provoquerait un "gaspillage" des embryons, ce qui a précisément voulu être limité au maximum par le législateur (interdiction de double emploi dans les recherches, justification imposée pour la création d'embryons...)
- les intérêts en balance sont respectés dès lors que les auteurs avaient consenti de façon tout à fait adéquate à l'époque et que tant la commission que le comité d'éthique veillent au respect des exigences de la loi. Il serait absurde de devoir créer des embryons à des fins de recherche, car on ne pourrait pas utiliser ces embryons donnés pour la recherche.

La commission a donc répondu de façon positive à la question soulevée par le centre de recherche de l'ULB.

IV.3. Questions posées à la CFE

La Commission a eu à se pencher ces dernières années sur plusieurs questions, dont certaines pour lesquelles elle n'était pas directement compétente (voir annexe 3).

La Commission essaie, dans la mesure du possible, de respecter les limites de son mandat. Elle ne peut donc pas traiter toutes les questions soumises, notamment quand elle ne dispose pas des compétences ou données nécessaires à cette fin.

V. FONCTION DE SUIVI DE LA CFE

Le suivi scientifique, juridique et éthique est assuré par le secrétariat de la commission, sur la base de nombreuses sources et moteurs de recherche.

Les résultats de ces recherches sont régulièrement communiqués aux membres de la CFE lors des réunions plénières.

Le suivi permet bien entendu à la commission du contrôler les recherches qui s'effectuent en Belgique mais également de se tenir informée sur les éventuelles évolutions, changements etc. dans le domaine de la recherche sur les embryons la CFE pourra ainsi proposer d'éventuelles modifications législatives en cas de besoin.

V.1. Suivi scientifique

Des vérifications sont faites dans les bases de données [PubMed](#) et [ScienceDirect](#) et dans le programme EndNote à l'aide notamment des mots de recherche «embryo, stem cels, Belgium».

Publications et résumés dans des revues nationales et internationales et conférences.

ADV_021 :

1) Avo Santos, M., van de Werken, C., de Vries, M., Jahr, H., Vromans, M. J. M., Laven, J. S. E., Fauser, B. C., et al. (2011). A role for Aurora C in the chromosomal passenger complex during human preimplantation embryo development. *Human reproduction* (Oxford, England), 26(7), 1868-81. doi:10.1093/humrep/der111

ADV_022 :

1. O'Leary T, Heindryckx B, Lierman S, der Jeught MV, Menten B, Deforce D, Cornelissen R, de Sousa Lopes SC, De Sutter P. The Influence of Early Embryo Traits on Human Embryonic Stem Cell Derivation Efficiency. *Stem Cells Dev.* 2011 20:785-93
2. O'Leary T, Heindryckx B, Lierman S, van Bruggen D, Goeman JJ, Vandewoestyne M, Deforce D, Chuva de Sousa Lopes SM, and De Sutter P. Tracking the progression of the human inner cell mass during embryonic stem cell derivation. *Nature Biotechnology* 2012 26:278-282.
3. O'Leary T, Duggal G, Lierman S, Van den Abbeel E, Heindryckx B and De Sutter P. The influence of patient and cohort parameters on the incidence and developmental potential of embryos with poor quality

traits for use in human embryonic stem cell derivation. Human Reproduction 27(6):1581-9.

ADV_025 :

Oral presentation BSRM2011: Caroline De Paepe, Greet Cauffman, Inge Liebaers and Hilde Van de Velde 'Differentiation in early human embryogenesis'

2 papers submitted (De Paepe et al.)

ADV_029 :

Survival and post-warming in vitro competence of human oocytes after high-security closed system vitrification. De Munck N, Verheyen G, Stoop D, Van Landuyt L, Van de Velde H. Oral presentation, ESHRE 2012.

V.2. Suivi éthique

Dans un souci de garantir une couverture la plus large possible des questions éthiques en rapport avec les embryons, les sources d'information suivantes font l'objet d'un suivi régulier :

- La revue de presse; SPF Sainte Publique (BE)
(<http://www.health.belgium.be/eportal/index>)
- SHS (INT)
(<http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/>)
- CDBI (EU)
(www.ggolfb.be)
- EGE (EU)
(www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default_en.asp)
- ESHRE (EU)
(www.eshre.eu)
- CCNE (FR)
(www.ccne-ethique.fr)
- ABM (FR)
(www.agence-biomedecine.fr)
- HFEA (UK)
(www.hfea.gov.uk)
- Bionews (UK)
(www.bionews.org.uk)
- ASRM (USA)
(www.asrm.org)
- BSRM (BE)
(www.bsrn.be)
- VVOG (BE)
(www.vvog.be)
- GGOLFB (BE)
(<http://www.ggolfb.be>)

V.3. Suivi juridique

Les principales sources juridiques utilisées pour le suivi juridique sont les suivantes:

<http://www.moniteur.be/>;

<http://www.senat.be/>;

<http://www.lachambre.be/>;

<http://justice.belgium.be/>.

V.4. Participation à des séminaires, colloques et conférences

Le congrès annuel de la European Society of Human Reproduction & Embryology» (ESHRE) est la principale réunion scientifique européenne dans le domaine de la procréation et de l'embryologie (<http://www.eshre.eu>), elle est l'équivalent de l'American Society for Reproductive Medicine - ASRM.

Depuis le début des activités de la CFE, le secrétaire scientifique est membre de la ESHRE. Il en va de même pour les membres de la CFE. Les membres de la CFE qui sont actifs, au niveau professionnel, dans cette discipline, participent aux congrès annuels. Depuis 2008, la CFE est chaque fois représentée à la réunion annuelle de la ESHRE.

ESHRE, juillet 2011, Stockholm, Suède : le président et le secrétaire scientifique y ont assisté.

Ethics in Biomedicine, octobre 2011, KU Leuven : le secrétaire scientifique y a assisté.

BSRM (Belgian Society of Reproductive Medicine), décembre 2011, Anvers : le secrétaire scientifique y a assisté.

V.5. Groupe de travail formulaire d'information et de consentement du patient

Il ressort des demandes d'avis qui parviennent à la Commission que les chercheurs ne sont pas clairement informés quant à l'établissement de formulaires de consentement. Un groupe de travail a été désigné pour aborder la problématique du formulaire d'information et de consentement dans le cas particulier de l'utilisation d'embryons frais pour la recherche. Ce groupe de travail déterminera le bien-fondé d'un tel formulaire lors de projets en cascade et s'il y a moyen de développer un modèle standardisé afin de faciliter le travail des équipes de recherche.

Il s'agit là de poursuivre l'exercice de réflexion initial. En effet, la Commission rencontre régulièrement des difficultés à harmoniser les critères requis à appliquer pour chaque projet de recherche. Vu la complexité des projets et leur exécution, il est important d'uniformiser autant que possible la rédaction des formulaires d'information et de consentement.

VI. PERSPECTIVES POUR LA PÉRIODE 2011-2012

Sur le plan administratif, la nomination du secrétaire scientifique de niveau A31 permettrait d'assurer une continuité dans la fonction. La situation actuelle risque d'engendrer des problèmes liés à la méconnaissance des procédures de la Commission, ce qui peut être préjudiciable à son bon fonctionnement.

Il est actuellement prévu de pourvoir à nouveau à la fonction de secrétaire adjoint de niveau B en janvier 2012.

Cinq ans après la création de la CFE, le bureau exécutif de la commission souhaiterait organiser son premier symposium, afin d'informer le grand public de ses travaux.

La standardisation du formulaire d'information et de consentement faciliterait aussi le bon fonctionnement de la Commission et offrirait aux équipes de recherche un gain de temps appréciable.

Il serait important de confirmer le fait que le mandat de 4 ans reste valable jusqu'à ce que la commission soit renouvelée, ce qui nécessite une adaptation de la loi de 2003 en ce sens.

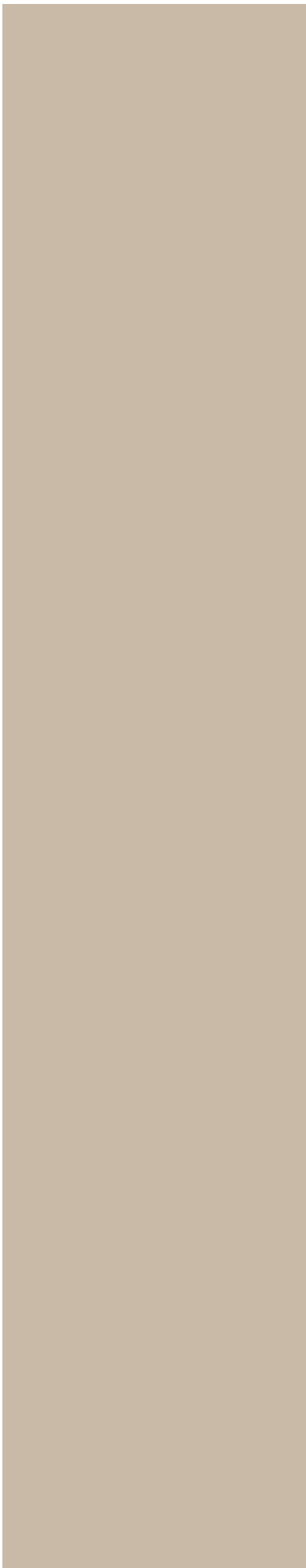
VII. CONCLUSION

Au cours de la période 2010-2011, la CFE a continué à exercer ses activités comme la loi le prévoit. En raison de la situation instable du secrétariat au SPF SPSCAE, certaines activités prévues telles que l'organisation d'un symposium sont reportées.

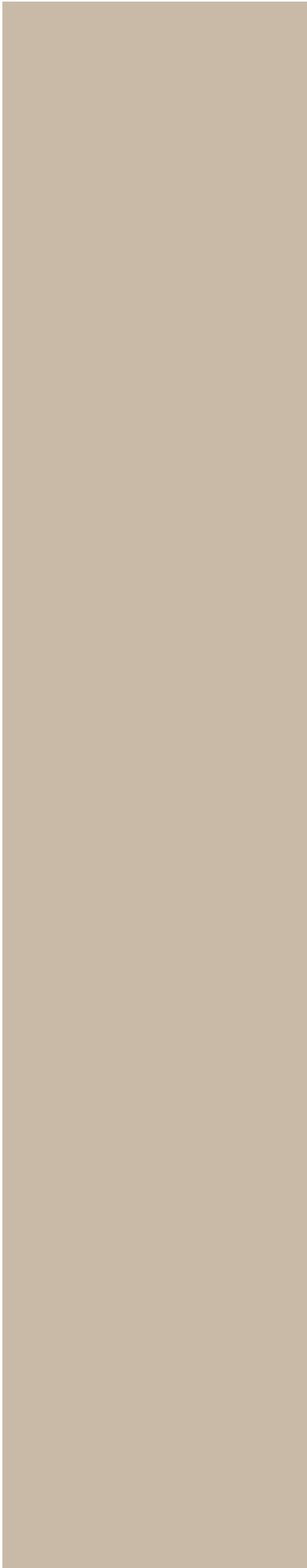
Les tâches que la Commission est appelée à remplir en 2012 sont les suivantes :

- La Commission doit continuer à répertorier de manière précise et exhaustive la recherche médicale et scientifique sur les embryons in vitro en Belgique.
- La Commission doit prendre position quant aux conditions d'utilisation d'embryons cryopréservés pour la recherche sur les embryons in vitro. En effet, dans bon nombre de cas, les informations traitées dans le formulaire de consentement conformément à la loi PMA du 6 juillet 2007 ne satisferont pas aux conditions posées conformément à l'article 8 de la loi du 11 mai 2003 sur les embryons.
- La Commission souhaite élaborer d'autres directives, dans des groupes de travail, en vue d'apporter un soutien aux Comités d'éthique locaux, plus spécifiquement en ce qui concerne les documents relatifs aux «informations à l'intention du patient» et aux «formulaires de consentement», ainsi que des directives pratiques relatives à la recherche sur les embryons in vitro en Belgique, lesquelles seront axées davantage sur les chercheurs.

Le présent rapport d'activité pour les années 2010 – 2011 a été approuvé le 12/11/2012 en assemblée plénière (PV49) de la CFE.



VIII. ANNEXES



Annexe 1. Présences aux réunions de la Commission fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les embryons in vitro en 2008 – 2011

Leden van de FCE / Membres de la FCE	2010		2011												
	13/09/2010	29/11/2010	17/01/2011	Werkgroep 17/01/2011	28/02/2011	Werkgroep 28/02/2011	Werkgroep 04/04/2011-Jete	09/05/2011 - Werkgroep	23/05/2011	27/06/2011	5/09/2011	Werkgroep 20/09/2011	24/10/2011	28/11/2011	19/12/2011
Effectif/Effectif - Suppléant / Plaatsvervanger	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Artsen / Docteurs en médecine															
Jacobs Bénédicte (FR)															
Van Steirteghem André (NL)															
Effectif															
Cassiman Jean-Jacques (NL)	P	P	P	P	E				P	P	P		P	P	P
Cooreman Gilbert (NL)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
Devreker Fabienne (FR)	P	A	P	P	P	P	P	P	E	P	E	P	E	P	P
Roegiers Luc (FR)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
D'Hooghe Thomas (NL)	P	P	P	P	P	P	P	P	A	P	E	E	P	E	P
Cosvns Paul (NL)	P	E	A	A	A				A	P	E		P	P	A
Charlier Dominique (FR)															
Perrier d'Hauterive Sophie (FR)	A	E	A	A	A				E	P	E		E	E	E
Doctors in wetenschappen / Docteurs en sciences															
Pijnenborg Robert (NL)															
Van Der Elst Josiane (NL)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
Burny Arsène (FR)	E	E	P	A	A				A	A	A		P	A	A
Van Cauwenberge Anne (FR)	A	E	E	E	E				E	E	P		E	E	P
Hermans Emmanuel (FR)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
Heindrickx Björn (NL)	E	P	P	P	P				P	E	P		P	P	P
Punjab Usha Rani (NL)	P	P	P	P	P				P	P	P		P	P	P
Jouan Caroline (FR)	E	A	E	A	P				A	E	E		E	E	A
Juristen / Juristes															
Van Der Kelen Dirk (NL)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
Mewissen Erik (NL)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
Gallus Nicole (FR)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
Deskundigen in de ethische problemen en de sociale wetenschappen / Experts éthique															
Blancquaert Sofie (NL)	A	A	E	A	A				E	A	A		A	A	A
Evers-Kiebooms Gerry (NL)	A	A	A	A	A				A	A	A		A	A	A
Pennings Guido (NL)	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	E	E
Pinsart Marie-Geneviève (FR)	E	A	P	P	P				A	P	P		E	E	E
Cailleau Françoise (FR)	E	P	P	P	E				A	E	P		A	P	E
Ravez Laurent (FR)	E	A	A	A	A				A	A	A		A	A	E
Alexandre Henri (FR)	E	P	P	P	E				P	P	E		E	P	P

Aanwezig / Présence = P

Verontschuldigd / Excusé = E

Afwezig / Absent = A

Annexe 2.

Tableau 2 : La composition de la Commission figure au Moniteur belge du 21/06/2012

Le bureau exécutif	
PRÉSIDENT – VOORZITTER André VAN STEIRTEGHEM (NL)	VICE-PRESIDENT – ONDER-VOORZITTER Bénédicte JACOBS (FR)
Les groupes de travail	
Docteurs en médecine - Artsen	
Jean-Jacques CASSIMAN (NL) André VAN STEIRTEGHEM (NL) Fabienne DEVREKER (FR)	Thomas D'HOOGHE (NL) Marc DHONDT (NL) Sophie PERRIER d'HAUTERIVE (FR)
Docteurs en Sciences – Doctors in Wetenschappen	
Sophie DEBROCK (NL) Usha PUNJABI (NL) Yves SZNAJER (FR)	Karen SERMON (NL) Björn HEINDRYCKX (NL) Caroline JOUAN (FR)
Juristes – Juristen	
Bénédicte JACOBS (Présidente - FR) Nys Herman (NL)	- Diego FORNACIARI (NL)
Experts en questions éthiques et en sciences sociales Deskundigen in de ethische problemen en de sociale wetenschappen	
Marie-Geneviève PINSART (FR) Guido PENNINGGS (NL) Robert RUBENS (NL)	CAILLEAU Françoise (FR) RAVEZ Laurent (FR) -
Le secrétariat	
Secrétaire scientifique Velichka Kontozova-Deutsch: - Contrat de remplacement 16/05/2011 - 31/07/2012 - Contrat temporaire pour la période 01/08/2012 - 31/07/2013	Secrétaire scientifique adjoint Carine Decaluwé – fonctionnaire

Annexe 3. Aperçu des avis de la CFE au cours de la période 2008-2011

Avis	Titre du projet équipe des chercheurs Institution où la recherche est réalisée	Date de réception du dossier	Avis du comité local d'éthique	Décision	Date de l'approbation ou du refus	Durée du projet
Avis 028	Totipotency in early human embryos and embryonic stem cells Prof. Hilde Van de Velde UZ Brussel,	30/05/2010	12/05/2010	Avis favorable au cours de la RP 35	04/10/2010	4 ans
Avis 029	Vitricatie van eicellen en embryo's van de mens Prof. Hilde Van de Velde UZ Brussel	19/10/2010	23/09/2010	Avis favorable au cours de la PV 40	27/06/2011	4 ans
Avis 30	Amendementen op goedgekeurde studie: "Invloed van embryomorfologie op stamceldifferentiatie efficiëntie en moleculaire karakterisering/identificatie van intermediaire structuren tussen binnenste celmassa en stamceluitgroei Prof. Dr. P. De SUTTER UZ Gent,	25/10/2010	21/04/2010	Avis favorable au cours de la PV 35	29/11/2010	4 ans
Avis 031	Vergelijking van de embryokwaliteit bij in vitro fertilisatie (IVF) bij gebruik van twee identische cultuurmedia in een verschillende culturomgeving: een pilootstudie Dr. Willem OMBELET Ziekenhuizen Oost-Limburg (ZOL)	08/11/2012		Ajournement de l'avis favorable. encore des questions et commentaires supplémentaires 29/11/2010	Avis défavorable	
Avis 032	Research at the interface between human genetics and reproduction (Methusalem grant) : derivation of human embryonic stem cell lines from human preimplantation embryos Prof. Dr. K. Sermon UZ Brussel	24/05/2011	23/12/2010	Avis favorable au cours de la PV 40	27/06/2011	4 ans
Avis 033	Onderzoek van de epigenetische stabiliteit en veiligheid van geassisteerde voortplantingstechnieken Prof. De Rycke Martine UZ Brussel,	24/05/2011	03/02/2011	Avis favorable au cours de la PV 40	27/06/2011	4 ans
Avis 034	Totipotency and differentiation in early human embryonic cells Prof. Hilde Van de Velde UZ Brussel	10/06/2011	01/06/2011	Avis favorable au cours de la PV 40	27/06/2011	4 ans
Avis 035	The effect of vitrification versus slow freezing on day 3: a randomised controlled trial Prof. Dr. S. Debrock UZ Leuven	23/08/2011		Consultation au cours de la PV 05/09/2011		
Avis 036	Exploring the true nature of human pluripotent stem cells: differences and similarities in key gene expression and differentiation capacity Prof. Dr. K. Sermon UZ Brussel	10/11/2011	07/04/2011	Avis favorable au cours de la PV 44	19/12/2011	4 ans
Avis 037	Betreffende gebruik van PGD (pre-implantatie genetische diagnostiek) op het poollichaam van de eicel bij mitochondriale pathologie: validatie van de PGD techniek op embryo's Prof. Dr. P. De SUTTER UZ Gent	14/11/2011	27/09/2011	Avis favorable au cours de la PV 44	19/12/2011	4 ans
Avis 038	OPTIMALISATIE VAN VITRIFICATIE METHODE VAN GEBIOPSIEERDE EMBRYO'S Prof. Dr. S. Debrock UZ Leuven	14/11/2011	09/11/2012	Avis favorable au cours de la PV 43	28/11/2011	4 ans
Avis 039	Ontrafelen van de oorzaak van frequente segmentele breuken in humane embryo's Prof. Dr. T. D'Hooghe Prof. Dr. Thierry Voet UZ Leuven	08/12/2011	19/11/2011	Avis favorable au cours de la PV 44	19/12/2011	4 ans
Avis 040	Genoomwijde haplotypering van blastomeren als een generische methode voor preimplantatie genetische diagnose (PGD) Prof. Dr. T. D'Hooghe Prof. Dr. Thierry Voet UZ Leuven en Prof. Dr. Karen Sermon, Prof. Dr. Hilde Van de Velde UZ Brussel	08/12/2011	27/05/2011 21/06/2011	Avis favorable au cours de la PV 44	19/12/2011	4 ans

Annexe 4. Aperçu de l'utilisation d'embryons et d'ovules à des fins de recherche scientifique, sur la base de formulaires de suivi

ADVIS / AVIS	<i>Verse embryo's gecreëerde voor het onderzoek</i> <i>Embryons frais créés pour la recherche</i>	<i>Ingevroren Embryo's gecreëerde voor het onderzoek</i> <i>Embryons congelés créés pour la recherche</i>	<i>Verse en boventallige embryo's</i> <i>Embryons frais surnuméraires</i>	<i>Ingevroren en boventallige Embryo's</i> <i>Embryons congelés surnuméraires</i>	<i>Andere*</i> <i>Autres*</i>
ADV_028	4x100 =400	Voornamelijk ingevroren embryo's die vrijkomen na de wettelijke bewaartermijn Embryons essentiellement congelés libérés après délai légal de conservation			
ADV_029	130+142+130+120 =522		90+30+70 = 190	90	20+80+100 =200
ADV_030			Amendement 1 = 200 amendement 2 = 1400	200	
ADV_032			320	320	
ADV_033	200		280	120	
ADV_034	200		400	100	
ADV_036	120				
ADV_037			150		
ADV_038					66
ADV_039			600	150	600
ADV_040			60	10	
Tota(a)l	1442		3600	990	866

- Autres concerne des embryons issus d'ovocytes fécondés anormaux (1PN et 3PN).



service public fédéral

**SANTE PUBLIQUE,
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT**

Kontozova-Deutsch Velichka

Attaché scientifique

Soins Aigus, Chroniques et Personnes Agées

Organisation des Etablissements de Soins

Cellule Organes, Embryons et Bio-Etique

Place Victor Horta, 40/10 | 1060 Saint-Gilles | Belgique

Bureau 1D269 | t +32(0) 2 524 87 40 | f +32(0) 2 524 85 99

Velichka.Kontozova@sante.belgique.be