

W20-F

ANNEXE RS

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ANNEXE POUR LES CONSENTEMENTS ÉCLAIRÉS A02 A03 D01 I07 I08 I09 I10 W01 W02 W03 W04

Chère Madame, Monsieur,

En tant que patient(e) de Brussels IVF à l'UZ Brussel, vous faites appel à notre expertise dans le traitement des problèmes de fécondité. Nous espérons sincèrement que nous pourrions vous aider à réaliser votre désir d'avoir des enfants.

Depuis sa création en 1983, notre centre est animé par deux moteurs puissants: la pratique clinique, qui est entièrement consacrée au patient, et le travail (scientifique) de laboratoire, qui soutient et renforce la pratique clinique.

Grâce à cette puissante combinaison, Brussels IVF – souvent en collaboration avec le Centre de Médecine Génétique (CMG) de l'UZ Brussel – a plus d'une fois réalisé une percée dans le domaine de haute technologie de la médecine de la fécondité.

La recherche scientifique continue est nécessaire pour faire progresser la médecine. Cependant, cette recherche n'est pas possible sans la contribution des patients qui sont prêts à donner leur matériel reproductif (ovocytes, spermatozoïdes, embryons).

C'est pourquoi, dans cette **Annexe RS**, nous souhaitons vous fournir toutes les informations nécessaires sur la base desquelles vous pouvez décider de faire don de tout matériel pour la recherche. Il peut s'agir de matériel inutilisable pour votre traitement ou de matériel utilisable qui a été cryoconservé pour vous et qui a dépassé la période de stockage légale ou convenue avec vous. En d'autres termes, nous n'effectuons des recherches qu'avec des ovocytes, des spermatozoïdes et des embryons que vous ne pouvez pas (plus) utiliser vous-même.

Cette annexe fait partie intégrante des consentements éclairés que vous signez dans le cadre de votre traitement de fécondité au Brussels IVF. Nous espérons que, sur la base de ces informations, vous envisagerez une décision positive sur le don de vos gamètes et embryons pour la formation du personnel de laboratoire et la recherche scientifique.

Prof. Hilde Van de Velde

hilde.vandevelde@uzbrussel.be

Responsable de la biobanque et coordinateur
de la recherche scientifique dans le laboratoire de PMA

QUELLE RECHERCHE SCIENTIFIQUE ?

Si vous consentez au don de matériel de reproduction pour la formation ou la recherche scientifique, il peut être utilisé dans les cinq domaines énumérés ci-dessous.

Vous trouverez de plus amples informations sur les domaines et leurs projets à partir de la page 5.

Si vous souhaitez exclure un ou plusieurs domaines de votre accord pour la recherche scientifique, vous pouvez le faire en vous référant à la ou aux lettres correspondantes dans le consentement éclairé.

I. Formation du personnel de laboratoire

Pour être en mesure de réaliser des techniques difficiles avec une qualité élevée, le personnel de laboratoire doit recevoir une formation avec de vrais gamètes et embryons. Il s'agit de techniques telles que la micro-injection d'ovocytes, la congélation et la décongélation de gamètes et d'embryons, le prélèvement d'une ou de plusieurs cellules d'embryons (biopsie d'embryon) et l'apprentissage des tests génétiques sur les gamètes et les embryons.

Domaine A – Techniques de laboratoire

II. La recherche scientifique en cinq domaines

Domaine A – Les techniques de laboratoire

Domaine B – Le développement embryonnaire et l'implantation de l'embryon dans l'utérus

Domaine C – L'état génétique de l'embryon

Domaine D – La recherche sur les cellules souches embryonnaires

Domaine E – La modification du génome

AVEC QUELS GAMÈTES ET EMBRYONS ?

Dans votre traitement de fertilité, nous utiliserons vos ovocytes et spermatozoïdes pour essayer de vous aider à devenir enceinte. La fécondation des gamètes peut entraîner la création d'embryons qui peuvent être transférés ou cryoconservés pour une utilisation ultérieure.

- Cependant, il peut arriver que tous les ovocytes collectés ne soient pas utilisables pour votre traitement, qu'il y ait des spermatozoïdes superflus ou que les embryons ne soient pas compatibles avec un transfert ou à la congélation. Voir ci-après les causes possibles de non-utilisation. Vous pouvez prendre une décision concernant ces gamètes et embryons dans le 'Consentement éclairé pour la recherche scientifique avec des gamètes/embryons qui ne peuvent être utilisés pour vous' (W01 et W02)

W20-F

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

- Des gamètes (ovules ou spermatozoïdes) peuvent également être utilisés dans le cadre de la recherche pour générer des embryons qui seront génétiquement modifiés. Dans ce cas, vous devez donner votre consentement spécifique (W03).
- Si un cycle de traitement crée plus d'embryons qu'il n'est possible de transférer durant ce cycle et que vous ne souhaitez pas les cryoconserver, vous devez décider si vous souhaitez les faire détruire ou les destiner à la formation et/ou la recherche scientifique. Vous pouvez le faire dans le 'Consentement éclairé sur la conservation et la destination d'embryons surnuméraires utilisables dans votre traitement de procréation médicalement assistée (PMA)' (A02).
- Dans ce même document A02, vous pouvez décider de faire cryoconserver vos embryons. Dans ce cas, vous devez immédiatement indiquer la destination des embryons si le stockage légal ou convenu a expiré ou si vous n'en avez plus besoin ou ne pouvez plus les utiliser vous-même. Vous avez la possibilité de les destiner à la formation et/ou la recherche scientifique.
- De plus, pendant votre traitement, vous pouvez faire cryoconserver des gamètes pour un usage ultérieur. Vous pouvez également le faire dans le cadre d'une intervention distincte de congélation.
- Vous donnez votre consentement à cet effet dans des consentements spécifiques (I07, I09, etc.) dans lesquels – là encore – vous décidez immédiatement du sort des gamètes lorsque la période de stockage légale ou convenue a expiré, ou si vous n'en avez plus besoin ou ne pouvez plus les utiliser. Vous pouvez les destiner à la formation et/ou la recherche scientifique.
- Enfin, les gamètes destinés à la recherche scientifique peuvent provenir d'un donneur.
 - Pour les spermatozoïdes, il s'agit d'un donneur qui donne ses spermatozoïdes spécifiquement pour créer des embryons dans le cadre de projets de recherche spécifiques.
 - Dans le cas des ovocytes, il s'agit d'une donneuse participant à un programme de don anonyme qui tente d'aider d'autres candidats-parents à devenir enceintes, et qui donne une partie de ses ovocytes à la recherche.

Nous énumérons ci-après différents types de gamètes et d'embryons mis à notre disposition. La numérotation se retrouve dans le texte de la description de chaque projet de recherche. Vous pouvez ainsi suivre quel type de matériel est utilisé pour quelle recherche.

1. Les gamètes

1a – Les ovocytes qui ne peuvent pas être utilisés pour la fécondation parce qu'ils n'ont pas atteint le stade de maturation requis.

1b – Les ovocytes qui ne peuvent pas être fécondés pendant le traitement et dont la congélation n'est pas envisageable.

L'échec de fécondation peut être dû au fait que nous ne trouvons aucun spermatozoïde dans l'éjaculat ou le tissu testiculaire du partenaire¹ en laboratoire et que l'utilisation de sperme de donneur n'est pas une option pour vous en tant que couple.

1c – Les ovocytes d'une donneuse.

1d – Les ovocytes cryoconservés dans le cadre du traitement et donnés pour la recherche scientifique après la date limite de conservation.

1e – Les spermatozoïdes surnuméraires après une FIV ou ICSI.

1f – Les tissus testiculaires prélevés.

1g – Les spermatozoïdes de donneur.

1h – Les spermatozoïdes cryoconservés dans le cadre du traitement et donnés pour la recherche scientifique après la date limite de conservation.

Lorsque des ovocytes ou du sperme sont destinés à la recherche scientifique, ils peuvent être utilisés – uniquement avec consentement explicite de toutes les personnes concernées – pour créer des embryons. Ces embryons sont exclusivement créés lorsque l'objectif de la recherche l'exige et après l'obtention d'une autorisation explicite de la CFE, la Commission Fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les Embryons in-vitro (voir p. 4).

2. Les embryons

2a – Les embryons cryoconservés dans le cadre du traitement et donnés pour la recherche scientifique après la date limite de conservation.

2b – Les embryons provenant de candidat-parents qui choisissent de ne pas faire cryoconserver leurs embryons surnuméraires utilisables.

2c – Les embryons issus d'ovocytes anormalement fécondés que nous ne pouvons donc pas réimplanter dans l'utérus.

2d – Les embryons de qualité insuffisante pour être réimplantés dans l'utérus ou pour être conservés par congélation.

2e – Les embryons qui ont subi un dépistage génétique dans le cadre d'un traitement DPI² des candidats-parents et qui présentent une anomalie génétique.

Les embryons sont conservés 14 jours maximum en culture et ne survivent pas à la technique d'examen.

¹ En cas d'infécondité de l'homme, nous parvenons parfois à obtenir des spermatozoïdes d'un morceau de tissu que nous prélevons chirurgicalement du testicule ou de l'épididyme.

² Le DPI ou dépistage génétique préimplantatoire consiste à tester génétiquement les embryons avant qu'ils ne soient admissibles à un transfert dans l'utérus.

W20-F

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

QUELS SONT VOS DROITS LORSQUE VOUS DESTINEZ VOS GAMÈTES ET/OU D'EMBRYONS À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE?

- Afin de protéger votre vie privée, nous suivons toutes les dispositions légales telles que définies dans la loi dite RGDP de 2018. Votre nom et les autres données personnelles – dans le cas d'un couple, celles des deux partenaires – resteront strictement confidentielles pour le chercheur. Le matériel de recherche sera codé au moyen d'un pseudo-anonymat, de sorte que vos données cliniques resteront également protégées.
- Le don à la recherche scientifique de gamètes et d'embryons se fait sur une base volontaire. En d'autres termes, vous avez le droit de refuser de remettre votre matériel corporel surnuméraire à des fins de de formation et/ou de recherche scientifique. Votre décision n'a aucun impact sur vos chances de succès ou vos prochains traitements.
- Le don à la recherche de gamètes et d'embryons n'offre aucun avantage financier et n'engendre aucun coût supplémentaire.
- Vous avez la possibilité de changer d'avis concernant l'utilisation de vos gamètes ou embryons surnuméraires pour la formation ou la recherche scientifique, tant que l'utilisation n'a pas débuté.
- Dans le cas d'un couple, la rétraction de l'un des deux suffit. La décision de rétraction doit nous être communiquée dans un document écrit et signé.
- La recherche scientifique implique parfois une analyse génétique des ovocytes, des spermatozoïdes ou des embryons testés. Les résultats de la recherche seront publiés dans des bases de données génétiques, qui ne sont toutefois accessibles au public. Seuls les autres scientifiques peuvent y accéder et uniquement avec l'autorisation des auteurs originaux de la recherche. Néanmoins, et bien que cela soit très peu probable, il existe une possibilité théorique qu'un autre chercheur puisse utiliser les données génétiques pour découvrir votre identité. Dans les consentements éclairés, vous pouvez indiquer explicitement si vous acceptez ou non l'analyse génétique de votre matériel corporel et la publication des données de recherche y associée.
- La recherche scientifique est parfois menée en collaboration avec d'autres instituts de recherche ou avec des entreprises du secteur privé. Dans ce cas, il est parfois nécessaire que vos données personnelles codées soient partagées avec les chercheurs externes. Sachez cependant que votre nom et votre identité ne seront jamais divulgués, ni à nos propres chercheurs, ni à des tiers.
- En acceptant de donner vos gamètes et/ou embryons à la recherche scientifique, vous consentez également à une éventuelle demande de brevet pour des découvertes réalisées dans le cadre de la recherche que vous avez autorisée. Vous renoncez en connaissance de cause à toute demande d'indemnité.

COMMENT DONNER SON CONSENTEMENT ?

Nous vous demanderons votre autorisation pour la recherche scientifique dans les différents consentements éclairés qui accompagnent votre traitement. Veuillez garder à l'esprit ce qui suit.

- Pour les gamètes, vous décidez chacun séparément: en tant que femme pour les ovocytes, en tant qu'homme pour les spermatozoïdes.
- Pour les embryons, vous devez décider conjointement si vous êtes un couple.
En tant que future mère célibataire vous déciderez bien sûr vous-même.
- Les gamètes destinés à la recherche scientifique restent irrévocablement donnés à partir du moment de la fécondation. À partir de ce moment, vous n'avez plus aucune obligation ni aucun droit concernant les gamètes donnés.

- Si vous cochez l'option 'accord pour la formation du personnel de laboratoire', les gamètes et embryons peuvent être utilisés pour pratiquer des techniques qui se situent dans le domaine A.
- Si vous cochez l'option 'accord pour la recherche scientifique', les gamètes et embryons peuvent être utilisés pour telle recherche, dans des limites légales (voir p. 4).

Spécifications de votre consentement

Vous pouvez préciser votre consentement pour la recherche scientifique dans une section distincte du consentement éclairé.

- Vous pouvez indiquer si vous souhaitez exclure certains domaines ou projets de recherche de votre accord, en saisissant dans l'espace prévu à cet effet la/les lettre(s) du (des) domaine(s) exclus ou le(s) numéro(s) du (des) projet(s) exclu(s).
- Vous donnez votre consentement séparé (ou non) à la réalisation d'une analyse génétique du matériel donné et pour le partage de l'information génétique avec d'autres chercheurs.
- Enfin, vous pouvez décider d'autoriser ou non la collaboration avec d'autres institutions de recherche et/ou des entreprises privées, et si oui, avec lesquelles. Si vous décidez de le faire, vous devrez également nous donner votre consentement pour partager les informations personnelles codées nécessaires auprès des chercheurs externes.
- Si vos gamètes ou embryons ne conviennent pas ou ne sont pas nécessaires à ce moment à la recherche ou à la formation, ils seront détruits.

W20-F

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

QUELLES SONT LES EXIGENCES EN MATIÈRE DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE ?

La plupart des pays ont des lois strictes sur l'utilisation du matériel du corps humain et des embryons humains pour la recherche scientifique. En Belgique, la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche in vitro sur les embryons humains, publiée au Moniteur belge le 28 mai 2003, est en vigueur.

Cette loi stipule que les actions (de recherche) suivantes sont interdites :

- L'implantation des embryons humains chez des animaux ou la création de chimères (êtres hybrides³).
- L'implantation des embryons soumis à des recherches chez des humains, sauf si les recherches ont été menées dans un objectif thérapeutique pour l'embryon lui-même ou lorsqu'il s'agit d'une recherche d'observation ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'embryon.
- L'utilisation des embryons, des gamètes et des cellules souches embryonnaires à des fins commerciales.
- Des recherches ou des traitements axés sur la sélection ou l'amplification de caractéristiques génétiques non pathologiques de l'espèce humaine.
- Des recherches ou des traitements axés sur la sélection du sexe, à l'exception de la sélection qui permet d'écarter les embryons atteints de maladies liées au sexe.
- Le clonage reproductif humain.
- Des recherches sur des embryons après les 14 premiers jours du développement, période de congélation non incluse.

En outre la recherche scientifique doit remplir les conditions suivantes :

- Elle a un but thérapeutique ou contribue à une meilleure connaissance de l'(in)fécondité, de la transplantation d'organes et de tissus, de la prévention ou du traitement des maladies.
- Elle est basée sur les découvertes scientifiques les plus récentes et répond à toutes les exigences méthodologiques de la recherche scientifique.
- Elle est réalisée dans ou sous la supervision d'un laboratoire accrédité associé à un programme universitaire de soins en médecine de la reproduction ou en génétique humaine.
- Elle est réalisée dans des conditions techniques et matérielles appropriées et sous le contrôle de personnes qualifiées.

Ces conditions proviennent des directives de la CIH, la Convention Internationale d'Helsinki. Ce sont des directives de 'bonnes pratiques cliniques' qui ont été reprises dans la déclaration d'Helsinki afin de protéger les personnes qui participent à des études cliniques.

A RECHERCHE SCIENTIFIQUE AU BRUSSELS IVF DE L'UZ BRUSSEL

Il va sans dire que toute la recherche scientifique de l'UZ Brussel répond à toutes les exigences de la loi susmentionnée et que toutes les études sont menées conformément aux directives de la CIH (*voir ci-dessus*).

De plus, chaque protocole de recherche pour lequel des gamètes ou embryons humains peuvent être utilisés est préalablement approuvé par les deux commissions compétentes en la matière:

- la Commission d'éthique médicale de l'UZ Brussel (la CEM), et
- la Commission Fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les Embryons in-vitro (la CFE). La CFE doit veiller à ce que toutes les exigences légales soient respectées.

Généralement, les recherches dont nous parlons ici sont effectuées par des collaborateurs scientifiques dans les laboratoires de Brussels IVF, mais nous travaillons aussi avec d'autres chercheurs et institutions.

- La recherche génétique s'effectue par exemple généralement dans les laboratoires du Centre de Médecine Génétique (le CMG) de l'UZ Brussel. Brussels IVF s'est associé au CMG pour créer la clinique DPI où nous tentons d'aider – par le dépistage génétique des embryons avant qu'ils ne soient transférés – les couples confrontés à des problèmes héréditaires, à avoir un enfant qui ne présente pas la maladie héréditaire.
- Nous collaborons également avec le laboratoire de cellules souches et avec les groupes de recherche REGE, REIM, FOBI et BITE de la VUB (Vrije Universiteit Brussel).
- Quand la recherche scientifique est menée en collaboration avec un institut étranger ou avec une entreprise privée, elle doit également être approuvée par le comité d'éthique de l'institution à laquelle le matériel reproductif a été donné et par la CFE.

Vous trouverez ci-dessous une brève description des projets scientifiques en cours au Brussels IVF et dans lesquels nous utilisons des gamètes et/ou des embryons humains.

³ Les chimères ou hybrides sont des êtres composés de cellules issues de différents types de créatures.

W20-F

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

DOMAINE A – LES TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Matériel de recherche: 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e
Ce domaine concerne la recherche en soi, mais comprend également la formation du personnel de laboratoire. L'objectif est d'améliorer les techniques existantes dans la clinique de fertilité et de développer et de valider de nouvelles procédures dans les sous-domaines suivants.

- Les techniques de laboratoire pour féconder un ovocyte en dehors du corps (FIV et ICSI).
- Les conditions dans lesquelles les embryons se développent bien à l'extérieur du corps.
- La meilleure façon de congeler et de conserver les embryons.
- La technique qui consiste à prélever quelques cellules de l'embryon en vue d'un diagnostic génétique (biopsie embryonnaire).
- Le perfectionnement et l'affinement des techniques existantes pour vérifier les mutations de l'ADN, les troubles héréditaires et les anomalies chromosomiques chez les embryons.

DOMAINE B – LE DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE ET L'IMPLANTATION DE L'EMBRYON DANS L'UTÉRUS

Le développement embryonnaire commence lorsque l'ovocyte est fécondé par un spermatozoïde. Un ovocyte fécondé se développe successivement en un embryon multicellulaire, une morula et un blastocyste.

La recherche sur le développement embryonnaire et l'implantation in vitro vise à comprendre pourquoi les embryons se développent mal ou ne s'implantent pas. Nous nous efforçons de mieux comprendre la fonction des gènes et des protéines qui jouent un rôle crucial dans le développement embryonnaire précoce. Nous espérons que cela permettra d'améliorer le diagnostic et le traitement des couples ayant des problèmes de fécondité.

Projet 16 – L'investigation des régulateurs du trophoctoderme jouant un rôle dans l'implantation de l'embryon humain

AdV080 – CLE (BUN 143201939165, autorisation du 6/03/2019)
CFE (autorisation du 29/04/201, clôture le 29/04/2024)

Matériel de recherche: 2a, 2b, 2c, 2d, 2e

Le projet 16 se concentre sur la nidation de l'embryon. Les mécanismes de l'implantation ne sont pas encore bien connus chez l'homme, ce qui fait de l'échec de l'implantation le principal facteur limitant d'un programme de FIV.

Dans cette phase cruciale de la reproduction humaine – qui a lieu au septième jour après la fécondation – l'embryon et l'endomètre doivent interagir parfaitement. Ce processus, auquel tant l'embryon que l'endomètre doivent être préparés de manière optimale comporte trois étapes.

- L'apposition, ou le premier rapprochement entre l'embryon et l'endomètre.
- L'adhésion, ou la fixation de l'embryon à l'endomètre.
- L'invasion, ou la pénétration de l'embryon à travers l'endomètre.

Afin de mieux comprendre la nidation et en particulier son échec, nous avons mis en place un modèle in vitro. Nous cultivons des embryons humains en présence de lignées de cellules endométriales humaines ou de biopsies. En utilisant des techniques de biologie moléculaire et le microscope, nous étudions le rôle des molécules d'adhésion, des facteurs de croissance, des hormones et du système immunitaire pendant les trois étapes de la nidation.

En favorisant ou en empêchant l'implantation in vitro, nous espérons trouver les facteurs déterminants et comprendre les causes des échecs d'implantation et des fausses couches à répétition.

Projet 25 – Évaluation du risque d'une infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse et comme cause possible de malformations congénitales

AdV085 – CLE (BUN 1432020000258, autorisation du 14/10/2020)
CFE (autorisation du 7/12/2020, clôture le 7/12/2025)

Matériel de recherche: 1a, 1b, 1c, 1e, 1g, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e
Depuis décembre 2019, le virus SARS-CoV-2, qui peut causer la maladie COVID-19, se répand dans le monde entier. L'infection par le virus n'entraîne pas le développement de la maladie chez tout le monde. Les personnes en âge de procréer ne présentent généralement que peu ou pas de symptômes.

D'autre part, il existe encore peu d'informations scientifiques sur les effets de l'infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse. Au stade final du troisième trimestre, l'infection ne semble pas avoir d'effets néfastes. Cependant, une étude récente fait état de complications maternelles et néonatales si l'infection se produit au début du troisième trimestre. Nous savons encore très peu sur les conséquences d'une infection au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse. La transmission du SARS-CoV-2 de la mère à l'embryon/ fœtus (transmission verticale) fait également l'objet de nombreuses discussions.

Le but du projet 25 est de déterminer:

- si la transmission verticale du SARS-CoV-2 se produit au cours du développement embryonnaire (pendant l'embryogenèse précoce), et
- si/comment cela pourrait causer des dommages aux embryons au cours de leur développement précoce.

En d'autres termes, nous étudierons la susceptibilité des ovocytes et des embryons humains à l'infection par le SARS-CoV-2 et son impact sur le développement embryonnaire in vitro.

W20-F

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Projet 26 – Étude de la différenciation précoce chez l'embryon humain : GATA3 joue-t-il un rôle clé dans la différenciation du trophoctoderme ? (FWOGATA3)

ADV087 – CLE (BUN 1432021000526, autorisation du 03/10/2021)

CFE (autorisation du 06/12/2021, clôture le 05/12/2026)

Matériel de recherche: 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1g, 2a

Le projet 26 concerne l'étude des premiers développements différents dans l'embryon humain avant le moment du transfert. Ce développement commence au stade de la compaction, lorsque le contact entre les cellules se renforce et que les cellules extérieures se polarisent.

Puis, au cinquième jour du développement en laboratoire, un blastocyste se forme dans lequel on peut distinguer deux types de cellules ou deux lignées cellulaires : une couche externe de cellules ou cellules trophoctodermiques (qui se développeront en placenta) et une masse interne de cellules appelée bourgeon germinale (qui formera ultérieurement le bébé). Ce moment du développement est appelé la première différenciation au sein de l'embryogenèse.

Dans ce projet, nous étudions comment cette polarisation est induite et comment elle contribue au développement des deux lignées cellulaires différentes. À l'aide d'un système de captation d'images time-lapse, d'immunocoloration et d'analyse de l'ARN, nous étudions également le rôle de GATA3, une protéine spécifique qui joue un rôle important dans la formation des cellules du trophoctoderme.

Enfin, nous entendons également étudier le rôle de la cascade de signalisation (en particulier, la «voie Hippo») qui assure le développement des différentes cellules au cours de cette première phase de différenciation. Cela nous aidera à mieux comprendre pourquoi certains embryons se développent mieux que d'autres.

Projet 27 – Traitements inhibiteurs et microscopie dans l'embryon humain pour comprendre la spécification du destin cellulaire dans le développement embryonnaire humain précoce (CREPE)

Adv090 – CLE (BUN 1432021000539, autorisation du 03/08/2021)

CFE (autorisation du 06/12/2021, clôture le 05/12/2026)

Matériel de recherche: 2a

Le projet 27 étudie les premiers développements de différents types de cellules, ou différenciation, dans l'embryon humain avant le moment du transfert. Au cinquième jour, l'ovule fécondé se développe en blastocyste, dans lequel on peut distinguer deux types de cellules ou deux lignées cellulaires : une couche externe de cellules trophoctodermiques (qui se développeront en placenta) et une masse interne de cellules appelée le bourgeon germinale (qui formera l'embryon). Puis, le sixième ou le septième jour, le bourgeon germinale se développera à nouveau pour former deux nouvelles lignées cellulaires. On distingue alors les cellules primitives de l'endoderme (qui formeront le sac vitellin) et les cellules de l'épiblaste (qui formeront ultérieurement le bébé).

Dans ce projet, nous étudions comment les processus de l'ADN régulent ces différents développements dans des embryons humains précoces. Nous entendons acquérir des connaissances en supprimant les mécanismes

de régulation dans l'embryon à l'aide de petites molécules, en utilisant l'immunocoloration et en déterminant la séquence de l'ARN dans les embryons humains que nous gardons en culture jusqu'au 14e jour maximum.

Cela nous aidera à mieux comprendre pourquoi certains embryons se développent mieux que d'autres.

Projet 28 – Définition des voies de signalisation régulant les décisions relatives au destin cellulaire au cours du développement péri-implantatoire humain (LINDIF)

Adv088 – CLE (BUN 1432021000572, autorisation du 01/09/2021)

FCE (autorisation du 06/12/2021, clôture le 05/12/2026)

Matériel de recherche: 2a

Le projet 28 concerne l'étude du développement de différents types de cellules, ou différenciation, dans l'embryon humain avant le moment du transfert.

Au cinquième jour, l'ovule fécondé se développe en blastocyste, dans lequel on peut distinguer deux types de cellules ou deux lignées cellulaires : une couche externe de cellules trophoctodermiques (qui se développeront en placenta) et une masse interne de cellules appelée le bourgeon germinale (qui formera l'embryon). Puis, le sixième ou le septième jour, le bourgeon germinale se développera à nouveau pour former deux nouvelles lignées cellulaires. On distingue alors les cellules primitives de l'endoderme (qui formeront le sac vitellin) et les cellules de l'épiblaste (qui formeront l'embryon).

Dans ce projet, nous voulons déterminer quelles voies, ou cascades de signalisation, jouent un rôle dans cette différenciation cellulaire précoce. Nous le visualiserons à l'aide d'immunocoloration et de la détermination de la séquence de l'ARN. Nous modifierons des voies déjà bien connues chez la souris avec de petites molécules jusqu'au septième jour de l'embryogenèse (le moment de l'implantation chez la femme).

Cela nous aidera à mieux comprendre pourquoi certains embryons se développent mieux que d'autres.

Projet 30 – Optimisation des assemblages endométriaux pour l'implantation d'embryons humains (EUTOPIA)

Adv093 – CLE (BUN1432022000093, autorisation du 17/04/2022)

FCE (autorisation du 13/06/2022, clôture le 13/06/2027)

Research material: 2a

Pour mieux comprendre l'implantation et l'échec de l'implantation en particulier, nous avons développé un nouveau modèle in vitro pour étudier l'implantation chez l'homme, appelé assembloïde. Le modèle est constitué d'épithélium endométrial et de cellules stromales. Les embryons humains sont cultivés dans le modèle en l'absence et en présence de petites molécules inhibitrices afin d'étudier les voies de signalisation qui peuvent jouer un rôle dans l'implantation. À l'aide de techniques de biologie moléculaire et d'un microscope, nous examinons le rôle joué par les molécules d'adhésion, les facteurs de croissance, les hormones et le système immunitaire au cours des

W20-F

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

trois phases de l'implantation (apposition, adhésion et invasion). En favorisant ou en empêchant l'implantation in vitro, nous espérons discerner les facteurs qui jouent un rôle crucial. Nous espérons ainsi comprendre les causes de l'échec de l'implantation et des fausses couches récurrentes.

DOMAINE C – L'ÉTAT GÉNÉTIQUE DE L'EMBRYON

Dans ce domaine, nous étudions les techniques permettant d'examiner l'ADN des embryons avant leur transfert dans l'utérus. L'application la plus connue est le dépistage génétique préimplantatoire (DPI ou tests sur des embryons), qui consiste à prélever quelques cellules ou un peu de matériel de l'embryon pour les analyser en laboratoire.

Il y a deux bonnes raisons pour examiner génétiquement les embryons :

- Afin d'éviter que les embryons atteints d'une maladie héréditaire ne soient replacés dans l'utérus lors d'un traitement de fécondité.
- À savoir quels gènes jouent un rôle dans le développement embryonnaire et l'implantation.

Projet 23 – L'origine des mosaïcismes dans l'ADN mitochondrial dans le développement embryonnaire humain

AdV076 – CLE (BUN 143201731657, autorisation 7/06/2017)

CFE (autorisation 26/02/2018, clôture le 26/02/2023)

Matériel de recherche: 2b, 2c, 2d, 2e

Les mitochondries sont les composants de nos cellules qui produisent de l'énergie et possèdent leur propre ADN. Les mutations de l'ADN mitochondrial peuvent non seulement entraîner des troubles héréditaires, mais aussi jouer un rôle important dans notre état de santé général et dans le processus de vieillissement.

Dans le projet 23, nous étudions les différences possibles dans l'ADN mitochondrial de chaque cellule d'un même embryon. L'objectif est de déterminer si différentes lignées cellulaires se développent au cours du développement précoce avec différentes mutations dans l'ADN mitochondrial et quand cela se produit.

Projet 24 – Le génome mitochondrial dans les ovocytes et les cellules de granulosa des patientes PMA

CLE (BUN 143201939997, autorisation 24/04/2019, clôture le 24/04/2023)

Matériel de recherche: 1a, 1b

Le but du projet 24 est de déterminer s'il existe des différences dans les mutations des ovocytes des femmes qui ont besoin d'un traitement de fécondité pour différentes raisons. Notre hypothèse est que les ovocytes des femmes souffrant d'infécondité d'origine inconnue portent plus de mutations que ceux des femmes fertiles. Pour l'étudier, nous cartographions l'ADN mitochondrial complet des ovocytes et des cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte.

Projet 29 – Les origines des anomalies chromosomiques dans l'embryon humain pré-implantatoire (eMOSAP)

AdV091 – CLE (BUN1432021000647, autorisation du 24/11/2021)

CFE (autorisation du 17/01/2022, clôture le 16/01/2027)

Matériel de recherche: 2a, 2e

Grâce à des années de recherche scientifique sur des embryons créés par fécondation invitro, nous savons que beaucoup de ces embryons (jusqu'à environ la moitié) ont une anomalie chromosomique. Après le transfert dans l'utérus, la plupart des embryons présentant une anomalie chromosomique ne survivra pas. Même après des années de recherche intensive, nous ignorons toujours la cause exacte de ces anomalies. Nous espérons changer cela avec ce projet.

Nous cherchons à savoir pourquoi moins d'anomalies chromosomiques sont constatées chez les embryons de 5 jours par rapport aux embryons de 3 jours.

Nous cherchons à savoir si des différences existent dans la façon dont l'embryon élimine les cellules anormales dans le bourgeon germinale (qui formera ultérieurement le bébé) d'une part, et dans les cellules extérieures, ou le trophoctoderme (qui se développeront en placenta) d'autre part.

Pour ce faire, nous utiliserons des embryons qui ont subi des tests génétiques et qui ont déjà été classifiés comme étant «normal» ou «anormal». Grâce à cette approche, nous pourrions prédire avec plus de certitude qu'auparavant quel embryon se transformera en un bébé en bonne santé et lequel ne le fera pas.

La recherche vise également à déterminer si la méthode de biopsie utilisée pour les tests génétiques affecte l'embryon ou non. Deux méthodes de biopsie différentes, actuellement utilisées dans les laboratoires de FIV, sont comparées. D'une part, nous cherchons à savoir si les cellules de la biopsie elle-même restent en bon état (ADN intact) pour le diagnostic génétique. D'autre part, nous étudions l'effet sur le reste de l'embryon après la biopsie. Cela nous aidera à déterminer la méthode de biopsie la plus favorable.

W20-F

INFORMATIONS SUR L'USAGE DE GAMÈTES ET D'EMBRYONS À DES FINS DE FORMATION ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

DOMAINE D – RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

Un embryon humain d'environ cinq jours (le blastocyste) contient des cellules souches uniques qui, dans certaines conditions, peuvent se développer en n'importe quel type de cellules dans le corps humain, comme les cellules nerveuses, les cellules musculaires, les cellules sanguines, les ovocytes et les spermatozoïdes.

La recherche vise à déterminer si ces cellules souches peuvent être utilisées à l'avenir pour remplacer des cellules endommagées dans des maladies telles que la maladie de Parkinson, l'insuffisance cardiaque et le diabète.

DOMAINE E – LA MODIFICATION DU GÉNOME

L'objectif de cette recherche est de déterminer s'il est possible de modifier l'ADN d'un embryon humain de manière sûre et efficace. Cela peut être utile pour deux raisons.

- Éviter les maladies graves en corrigeant le gène responsable de la maladie.
- Mener des recherches scientifiques sur les gènes qui jouent un rôle crucial dans le développement embryonnaire précoce. Nous le faisons en les éliminant et en étudiant leurs conséquences sur le développement embryonnaire.

Projet 31 – Exploration de la ségrégation du premier lignage dans l'embryon humain : GATA3 est-il le gardien de la différenciation du trophoctoderme? (FWOGATA3_CRISPR/Cas9)

ADV096 - LCE (BUN 1432021000526, permis 26/04/2023)

FCE (permis 12/06/2023, date d'achèvement 12/06/2028)

Matériel de recherche : 1a, 1b, 1c, 1d, 1g

Le projet 31 est une recherche scientifique qui vise à mieux comprendre la fonction des gènes qui jouent un rôle crucial dans les cinq premiers jours du développement de l'embryon humain. Le dysfonctionnement de ces gènes est souvent associé à un mauvais développement de l'embryon, mais les mécanismes sous-jacents restent inconnus. Notre objectif est d'identifier ces mécanismes en caractérisant la fonction de gènes spécifiques, dont GATA3, qui est un régulateur majeur dans la formation du trophoctoderme.

Dans le cadre de notre recherche, nous utiliserons des ovules et des spermatozoïdes donnés pour la recherche afin de créer spécifiquement des embryons par ICSI. Au cours de la procédure ICSI, des outils de biologie moléculaire (CRISPR/Cas9) seront introduits à l'intérieur de l'embryon. Ces outils sont capables de modifier la séquence d'ADN afin d'inactiver des gènes spécifiques ; nous visons à modifier les gènes qui jouent un rôle clé pendant le développement de l'embryon préimplantatoire. Après l'inactivation d'un gène, nous caractériserons sa fonction en étudiant les effets ultérieurs sur le développement de l'embryon et en effectuant des analyses génétiques et des immunomarquages. Les embryons porteurs de gènes inactivés ne seront pas transférés chez l'humain; ils sont détruits par la recherche.