

# Intégration de l'activité de conservation des embryons à des fins de recherche au sein du Centre de Ressources Biologiques Germethèque

TERRA A.

CRB Germethèque - CHU Toulouse – Hôpital Paule de Viguié  
330 avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 TOULOUSE

## Résumé

Germethèque est un Centre de Ressources Biologiques (CRB) multi sites d'envergure nationale et un acteur primordial pour la recherche en santé humaine ; dans le domaine de la fertilité, de la procréation et du développement humain. Cette biobanque est spécialisée dans la collecte, le stockage, la gestion et la mise à disposition de ressources biologiques liées à son cœur de métier. Dans le cadre d'un récent changement de législation autorisant la recherche sur l'embryon sous certaines conditions, le CRB Germethèque, souhaite proposer ses services et son savoir-faire afin d'intégrer l'embryon humain à ses prestations. Pour cela, le CRB doit se soumettre à la législation en vigueur, présentée dans cet article, dont les spécificités sont contrôlées par l'Agence de BioMédecine (ABM), organisme encadrant et autorisant les activités de recherche et de conservation des embryons. Un dossier de demande d'autorisation de conservation d'embryons à des fins de recherche a été constitué et soumis à l'ABM par le CRB. Les caractéristiques de ce dossier sont détaillées dans cet article. L'étude du dossier par l'ABM a permis de mettre en avant plusieurs éléments à préciser par le CRB afin d'obtenir l'autorisation. La révision du dossier est en cours et une nouvelle soumission auprès de l'instance compétente est prévue en Février 2015.

**Mots clés** : biobanque – ressources biologiques – procréation – législation – éthique

## Introduction

Les recherches liées à l'utilisation d'embryons humains sont intégrées dans un contexte réglementaire et éthique controversé, notamment concernant la question du statut de l'embryon. En effet, la question de la nature de l'embryon n'étant pas clairement définie, l'embryon ne possède pas de statut en droit français (Mirkovic A, 2013). Néanmoins, depuis plusieurs années, les nombreux débats éthiques effectués au sein du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) ont permis de clarifier la situation et de confirmer certains principes liés à l'embryon humain. En effet, le terme de « personne potentielle » est souvent employé pour qualifier l'embryon in vitro. Cela souligne le fait que cet embryon n'a de devenir possible en tant que personne que s'il est implanté dans un utérus. Cette clarification d'idéologie a donc rendu possible un changement de réglementation relative à l'utilisation des embryons pour la recherche.

Le cadre légal de ce type de recherche a été initialement défini par la loi de bioéthique n°2004-800. Depuis le 6 août 2004, date de parution de cette loi, la recherche sur l'embryon humain était interdite dans un esprit de respect de la dignité de l'être humain (loi n°2011-814) ; seule une dérogation, délivrée par l'ABM, permettait d'autoriser ce type de recherche dans des cas très spécifiques. La législation française a, par la suite, évolué et substitué ce régime d'**interdiction** des recherches avec dérogations par un régime d'**autorisation** strictement encadré selon des conditions spécifiques d'utilisation et de conservation, à travers la loi n°2013-715 en vigueur.

Ce changement de législation a officiellement permis d'encadrer les travaux de recherche sur l'embryon. Pourtant, il n'existe aujourd'hui, en France, aucune biobanque spécialisée dans la conservation des

embryons. Un récent rapport du comité d'éthique de l'INSERM (2014) intitulé « état de la recherche sur l'embryon humain et propositions » souligne clairement la nécessité de favoriser la conservation des embryons cédés pour la recherche dans « des structures centralisées fonctionnant comme des centres de ressources biologiques offrant toute garantie technique, scientifique et éthique ». C'est pourquoi le CRB Germéthèque spécialisé dans la réception, la conservation, la gestion et la cession de matériel biologique spécifique aux domaines de la fertilité, de la procréation et du développement humain a souhaité mettre à disposition de la communauté scientifique et médicale une activité de conservation et cession des embryons avec la rigueur que garantit un CRB certifié, en accord avec les textes de lois régissant la recherche sur l'embryon.

Cet article présente et introduit le contexte législatif encadrant l'utilisation et la conservation d'embryons à des fins de recherche. Sont présentés, par la suite, le rôle prépondérant que joue l'ABM pour toute autorisation de recherche sur les embryons, ainsi que les démarches à effectuer afin d'obtenir une autorisation pour effectuer des prestations sur l'embryon humain. Plus particulièrement, les caractéristiques du dossier de demande d'autorisation, spécifié par l'instance compétente, y sont détaillées, de même que la réponse et les commentaires fournis par l'ABM à la réception du dossier. Enfin, une discussion permet de mettre en avant les difficultés et problématiques rencontrées tout au long de ce projet.

## Matériels et méthodes

### Outils législatifs

La législation actuelle prévoit deux cas de figure en ce qui concerne l'utilisation d'embryons. En effet, il existe une loi spécifique aux activités de recherche sur l'embryon et une autre spécifique à l'activité de conservation des embryons. Ces deux lois sont détaillées ci-dessous.

- **Recherche sur l'embryon**

Les activités de recherche relative à l'utilisation d'embryons sont encadrées par la loi n°2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011. Ainsi, toute activité de recherche ou de conservation utilisant l'embryon humain comme ressource biologique, relève de l'article L.2151-5 (cf : **Annexe 1**) du chapitre V « Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires » du code de la santé publique (CSP). Cet article détermine le fait que la recherche sur l'embryon soit autorisée si les conditions suivantes sont respectées :

- 1) La pertinence scientifique de la recherche est établie
- 2) La recherche s'inscrit dans une finalité médicale
- 3) La recherche ne peut se faire sans avoir recours à l'utilisation d'embryons
- 4) Le projet et le protocole scientifique respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon

D'autre part, ce même article précise qu'une recherche ne peut être menée qu'à partir d'embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistante médicale à la procréation (AMP), ne faisant plus l'objet d'un projet parental. La recherche ne peut être effectuée qu'avec le consentement écrit préalable du couple dont les embryons sont issus. L'équipe médicale se charge d'informer le couple des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple, d'arrêt de leur conservation ou de leur destruction. Ce consentement est révocable sans motif tant que les recherches n'ont pas débuté.

Les protocoles de recherche liés aux embryons sont autorisés par l'ABM, qui se charge de vérifier les conditions évoquées précédemment, à travers l'examen d'un dossier de demande d'autorisation (N° de dossier ABM : RE14-006C).

- *Activité de **conservation** des embryons*

L'activité de conservation des embryons est encadrée par l'article L.2151-7 (cf : **Annexe 2**) du même chapitre V du CSP, cité précédemment. Selon cet article, tout organisme qui assure, à des fins de recherche, la conservation d'embryons doit être titulaire d'une autorisation délivrée par l'ABM. De même, la cession des embryons ne peut être réalisée qu'auprès d'un organisme titulaire d'une autorisation délivrée en application de l'article L.2151-5.

### L'agence de biomédecine (ABM)

L'Agence de la BioMédecine est une agence publique nationale de l'État créée par la loi de bioéthique de 2004. L'ABM exerce des missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines.

Dans le cadre des recherches sur l'embryon humain, l'ABM est en charge de vérifier le respect des enjeux éthiques, de la sécurité, de la qualité et de la transparence requis en accord avec la législation en vigueur. Elle intervient à la fois dans divers processus :

- Autorisation : examen et autorisation des demandes d'utilisation et de conservation.
- Traçabilité : identification et la traçabilité des embryons humains utilisés ou cédés
- Contrôle : contrôle des activités autorisées par l'intermédiaire d'inspections.
- Suivi : examen de rapports annuels de tout projet de recherche et de conservation autorisé.

### Le dossier de demande d'autorisation

De par le récent changement de législation relatif à l'utilisation des embryons pour la recherche et la sensibilité de ce sujet, le Pr. Louis Bujan coordonnateur du CRB Germéthèque, s'est rendu à l'ABM pour y présenter le projet d'intégration des embryons. Après discussion sur certaines problématiques avec les représentants de l'ABM, le dossier a pu être constitué par la coordination du CRB. Le dossier de demande d'autorisation de conservation d'embryons à fins de recherches est disponible sur le site de l'ABM à l'adresse suivante : <http://www.agence-biomedecine.fr/Recherche-sur-l-embryon>. Les différentes parties renseignées dans le dossier de demande d'autorisation, spécifique au CRB, sont les suivantes :

- *Renseignements relatifs à l'organisme demandeur et au responsable*

L'organisme demandeur possède le titre de Centre Hospitalier Universitaire (CHU), son statut juridique est donc renseigné comme « établissement de santé ». Les coordonnées du représentant légal du CHU (directeur), celles du Pr. Louis Bujan (responsable et coordinateur du CRB Germéthèque) et celles des 11 sites concernés par la demande sont indiquées dans cette partie.

- *Résumé du projet envisagé*

Cette partie du dossier permet de mettre en avant l'intérêt de la mise en place d'un système de collecte, de stockage et de mise à disposition des embryons pour la recherche. Les différents avantages de cette nouvelle prestation sont cités comme suit dans le dossier d'autorisation :

- Appliquer les garanties de qualité, sécurité de conservation et de transparence, habituelles pour des ressources biologiques de tout CRB, aux embryons destinés à la recherche
- Permettre la gestion centralisée des embryons et leur valorisation en accord avec l'objectif désiré par les couples ayant cédé ces embryons
- Assurer la conservation des données associées aux embryons sans lesquelles une recherche ne peut être menée de façon pertinente

- Décharger les centres d'AMP de la conservation des embryons cédés pour la recherche dont le plus souvent ils ne savent que faire
- Faciliter et favoriser toute recherche sur l'embryon validée par l'ABM comme par exemple la recherche des conditions optimales pour améliorer le développement des embryons humains et les résultats de l'AMP

Un logigramme décrivant les différentes étapes du processus de réception, de stockage et de mise à disposition des embryons a été intégré au dossier d'autorisation (cf : **Annexe 3**). Toutes les étapes de ce processus (réception des ressources, stockage, cession et gestion de la qualité et des aspects juridiques) ont également été détaillées, par écrit dans le dossier.

- *Modalités de mise en œuvre pour la conservation*

Un descriptif complet a été fourni concernant les moyens mis en œuvre pour le respect :

- Des principes éthiques applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain
- Des 3 cas spécifiques pour lesquels l'intégration des embryons au sein du CRB est possible : (1) embryons cryoconservés donnés à la recherche et ne faisant plus l'objet d'un projet parental ; (2) embryons porteurs d'une anomalie génétique découverte lors d'un diagnostic préimplantatoire ; (3) embryons non transférables et non congelables
- Des règles en vigueur en matière de sécurité des personnes exerçant une activité professionnelle sur le site
- Des dispositions applicables en matière de protection de l'environnement, et des règles de sécurité sanitaires (hygiène, déchets, environnement et sécurité) gérées par les établissements de santé

- *Compétences du responsable et du personnel*

Le statut ainsi que les différentes compétences du personnel ont été décrites dans ce paragraphe. En effet, l'ABM doit pouvoir apprécier les compétences du coordinateur du CRB Germethèque, le Pr. Louis Bujan. Un organigramme complet du CRB ainsi qu'une liste des responsables de chaque site a été fournie. Les principales publications relatives au CRB et à chaque responsable de site ont également été listées.

- *Conditions matérielles de la conservation*

Les informations relatives au mode de conservation ont ici été décrites. Les caractéristiques techniques des salles de cryogénie (surface, hauteur, sécurité, accès...) et des cuves de stockage (nombre, volume, mode de remplissage, alarme, sonde, métrologie, sécurité...) ont été détaillées pour chaque site, sous forme de tableaux.

- *Sécurité, qualité et traçabilité des embryons*

Les caractéristiques permettant d'assurer la sécurité et la qualité des locaux et des échantillons ont été présentées ainsi que les modalités d'accès aux données, de sécurité informatique et de sauvegarde informatique. De plus, une description des outils utilisés pour la traçabilité des embryons a été fournie (présentation du logiciel de base de données).

## **Résultats**

La demande d'autorisation de conservation des embryons à des fins de recherche a été enregistrée par l'ABM, le 30 septembre 2014. Le Pr. Louis Bujan a, ensuite, été convoqué au siège de l'ABM afin de

discuter du projet. Le 4 décembre 2014, une liste des différents éléments nécessitant plus de précision a été envoyée par l'ABM, au CRB (cf : **Annexe 4**). Le dossier est actuellement en cours de modification afin d'y apporter les éléments supplémentaires demandés sans échéance. A réception du dossier complété et finalisé, l'ABM devra statuer dans un délai de 4 mois, quant à l'autorisation ou au refus de la conservation et la cession des embryons.

## **Discussion**

Le CRB Germethèque est la première structure française souhaitant centraliser le stockage, la conservation et la cession d'embryons pour la recherche. La sensibilité et la nouveauté de ce type de démarche engendre une procédure d'autorisation complexe pour laquelle certaines problématiques ont été rencontrées. L'une des principales difficultés de ce projet correspond à l'étape d'anonymisation des paillettes puisque celles-ci sont préalablement identifiées aux noms du couple (selon l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation). Ainsi, il est difficile de recourir à une anonymisation physique de l'échantillon sans risquer d'en altérer sa qualité ; une réflexion concernant un éventuel protocole d'anonymisation est en cours afin d'étudier la faisabilité de celui-ci sur tous les sites Germethèque. Une autre problématique de ce projet correspond au stockage des embryons. En effet, l'ABM souhaite que tous les embryons Germethèque soient transférés des cuves AMP vers des cuves Germethèque spécifiques. Des discussions sont en cours pour essayer de faciliter cette transition.

Enfin, une dernière problématique a été soulignée par l'ABM concernant la personne chargée de la décision d'intégrer des embryons dans Germethèque. Il est important que cette personne ne fasse pas partie des membres Germethèque afin de ne pas influencer la décision du couple et éviter tout conflit d'intérêt.

Toutes ces difficultés sont discutées par les membres Germethèque afin de fournir des solutions adaptées à travers la soumission d'une nouvelle version de demande d'autorisation de conservation des embryons à l'ABM.

## **Remerciements**

Je tiens à remercier l'ensemble de la coordination du CRB Germethèque Toulouse pour l'aide apportée tout au long de la confection de cet article, et plus particulièrement Pr. Louis BUJAN (coordinateur), Dr. Nathalie MOINARD (coordinatrice adjointe), Michèle CARTIGNIES (responsable qualité coordinatrice) et Mélanie BOUSSARD (chef de projet).

## **Bibliographie**

- Code de la Santé Publique : LOI n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique
- Code de la Santé Publique : article *L2151-5*  
LOI n°2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires
- Code de la Santé Publique : article *L2151-7* relatif à l'activité de conservation des embryons à des fins de recherche
- Code de la Santé Publique : article *R.2151-11*  
Décret n°2006-121 du 6 février 2006 relatif à la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires et modifiant le code de la santé publique
- Mirkovic Aude, 2013. *L'essentiel de la bioéthique - chapitre 4 : L'embryon humain*, Gualino éditeur, p 59-71

## Webographie

- Agence de biomédecine, *Recherches sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines*, mise à jour le 09/01/2015, [en ligne], <http://www.agence-biomedecine.fr/Recherche-sur-l-embryon>, consultée le 15 décembre 2014
- Le Monde, *L'embryon : objet de valeurs*, mise à jour le 19/05/2013, [en ligne], [http://www.lemonde.fr/idees/article/2013/05/19/l-embryon-objet-de-valeurs\\_3351736\\_3232.html](http://www.lemonde.fr/idees/article/2013/05/19/l-embryon-objet-de-valeurs_3351736_3232.html), consultée le 10 décembre 2014
- Note INSERM, *Etat de la recherche sur l'embryon humain et propositions*, publiée en Juin 2014, [en ligne], [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=OCCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.inserm.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F83155%2F626915%2Fversion%2F3%2Ffile%2FNote%2Brecherche%2Bembryon%2BCORYS-1.pdf&ei=QUa2VNrXHUPX7Qb\\_jID4Cw&usg=AFQjCNEWr1zvKPI9Rmozdpld\\_cASRzmbIQ&bvm=bv.83640239,d.ZGU](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=OCCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.inserm.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F83155%2F626915%2Fversion%2F3%2Ffile%2FNote%2Brecherche%2Bembryon%2BCORYS-1.pdf&ei=QUa2VNrXHUPX7Qb_jID4Cw&usg=AFQjCNEWr1zvKPI9Rmozdpld_cASRzmbIQ&bvm=bv.83640239,d.ZGU), consultée le 16 décembre 2014

**Annexe 1** : Article L2151-5 du Code de la Santé Publique, relatif à l'activité de recherche sur l'embryon humain

## **Article L2151-5**

*Entrée en vigueur 2013-08-08*

I.-Aucune recherche sur l'embryon humain ni sur les cellules souches embryonnaires ne peut être entreprise sans autorisation. Un protocole de recherche conduit sur un embryon humain ou sur des cellules souches embryonnaires issues d'un embryon humain ne peut être autorisé que si :

1° La pertinence scientifique de la recherche est établie ;

2° La recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale ;

3° En l'état des connaissances scientifiques, cette recherche ne peut être menée sans recourir à ces embryons ou ces cellules souches embryonnaires ;

4° Le projet et les conditions de mise en oeuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

II.-Une recherche ne peut être menée qu'à partir d'embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental. La recherche ne peut être effectuée qu'avec le consentement écrit préalable du couple dont les embryons sont issus, ou du membre survivant de ce couple, par ailleurs dûment informés des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation. A l'exception des situations mentionnées au dernier alinéa de l'article [L. 2131-4](#) et au troisième alinéa de l'article [L. 2141-3](#), le consentement doit être confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois. Le consentement des deux membres du couple ou du membre survivant du couple est révocable sans motif tant que les recherches n'ont pas débuté.

III.-Les protocoles de recherche sont autorisés par l'Agence de la biomédecine après vérification que les conditions posées au I du présent article sont satisfaites. La décision de l'agence, assortie de l'avis du conseil d'orientation, est communiquée aux ministres chargés de la santé et de la recherche qui peuvent, dans un délai d'un mois et conjointement, demander un nouvel examen du dossier ayant servi de fondement à la décision :

1° En cas de doute sur le respect des principes éthiques ou sur la pertinence scientifique d'un protocole autorisé. L'agence procède à ce nouvel examen dans un délai de trente jours. En cas de confirmation de la décision, la validation du protocole est réputée acquise ;

2° Dans l'intérêt de la santé publique ou de la recherche scientifique, lorsque le protocole a été refusé. L'agence procède à ce nouvel examen dans un délai de trente jours. En cas de confirmation de la décision, le refus du protocole est réputé acquis.

En cas de violation des prescriptions législatives et réglementaires ou de celles fixées par l'autorisation, l'agence suspend l'autorisation de la recherche ou la retire. L'agence diligente des inspections comprenant un ou des experts n'ayant aucun lien avec l'équipe de recherche, dans les conditions fixées à l'article [L. 1418-2](#).

IV.-Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation.

**Annexe 2** : Article L2151-7 du Code de la Santé Publique, relatif à l'activité de conservation des embryons à des fins de recherche

## **Article L2151-7**

*Entrée en vigueur 2012-05-01*

Tout organisme qui assure, à des fins de recherche, la conservation d'embryons ou de cellules souches embryonnaires doit être titulaire d'une autorisation délivrée par l'Agence de la biomédecine.

La délivrance de l'autorisation est subordonnée au respect des dispositions du titre Ier du livre II de la première partie du présent code, des règles en vigueur en matière de sécurité des personnes exerçant une activité professionnelle sur le site et des dispositions applicables en matière de protection de l'environnement, ainsi qu'au respect des règles de sécurité sanitaire.

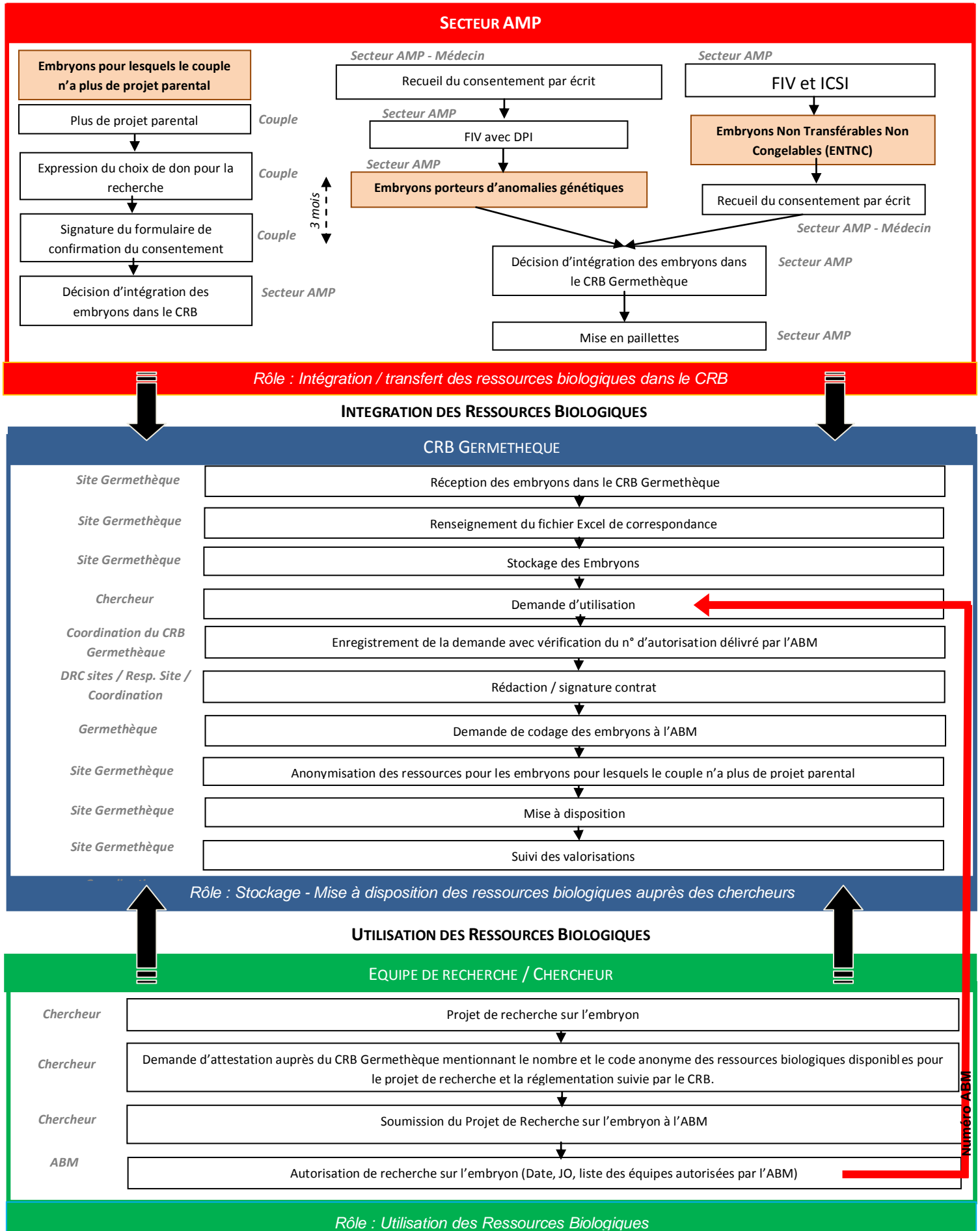
En cas de non-respect des dispositions mentionnées au deuxième alinéa, l'Agence de la biomédecine peut, à tout moment, suspendre ou retirer l'autorisation.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est informée des activités de conservation d'embryons ou de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche réalisées sur le même site que des activités autorisées par elle en application de l'article [L. 1243-2](#).

Les organismes mentionnés au premier alinéa ne peuvent céder des embryons ou des cellules souches embryonnaires qu'à un organisme titulaire d'une autorisation délivrée en application du présent article ou de l'article [L. 2151-5](#). L'Agence de la biomédecine est informée préalablement de toute cession.



**Annexe 3** : Processus de réception, stockage et mise à disposition d'embryons à fins de recherche



**Annexe 4** : Descriptif des éléments à ajouter au dossier d'autorisation de conservation des embryons

Sujet concerné	Éléments à compléter
Logigramme du processus de réception, stockage et mise à disposition	<ul style="list-style-type: none"><li>- Faire apparaître le rôle d'intermédiaire joué par le CRB entre le centre d'AMP et l'équipe de recherche</li><li>- Ne pas faire apparaître l'étape concernant le comité de pilotage (soumission et accord), l'ABM étant seule compétente pour apprécier les conditions d'un protocole de recherche sur l'embryon</li><li>- Créer un processus permettant au CRB de fournir un devis et la liste des ressources intéressantes pour la recherche pour que l'équipe de recherche puisse fournir ces documents à l'ABM lors d'une demande d'autorisation de recherche</li></ul>
Protocole de réception des embryons	Décrire les modalités de transfert physique des embryons entre un établissement externe à Germethèque et Germethèque (maintenance, traçabilité du froid, transfert des informations nominatives et non nominatives...)
Traçabilité des embryons	<ul style="list-style-type: none"><li>- Préciser les conditions d'anonymisation des embryons (anonymisation faite par l'intermédiaire du logiciel TD-Biobank)</li><li>- Fournir les modalités de tenue du registre des embryons, registre spécifié par l'article R.2151-11 du code la santé publique</li></ul>
Conditions de cession des embryons	<ul style="list-style-type: none"><li>- Préciser les interlocuteurs des différents sites pour une équipe de recherche</li><li>- Détailler le protocole de cession</li><li>- Décrire les modalités de remise lors de la cession</li><li>- Assurer la traçabilité à travers le registre des embryons avec les codes d'identification de l'ABM</li></ul>
Relations entre le CRB et l'ABM	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fournir les modalités d'informations du nombre d'embryons reçus par centre d'AMP et leur origine</li><li>- Réaliser et transmettre un inventaire annuel</li><li>- Fournir les demandes de codes d'identification ABM au moment de la cession</li><li>- Décrire les modalités d'envoi de la copie des conventions avec les centres d'AMP et les équipes de recherche</li><li>- Informer et inspecter avant l'ouverture d'un nouveau site du CRB</li><li>- Notifier l'ABM de toute modification relative au personnel autorisé à manipuler les embryons, aux cuves, aux locaux et au fonctionnement général</li></ul>