

Décision du 27 mai 2026 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine portant autorisation de protocole de recherche sur l'embryon humain en application des dispositions de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique

NOR : SFHB2630330S

La directrice générale par intérim de l'Agence de la biomédecine,

Vu la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 2151-5, R. 2141-23-1 et R.2141-23-2, et R. 2151-1 à R. 2151-12 ;

Vu la décision du 8 mars 2022 fixant la composition des dossiers prévus aux articles R. 2151-6, R. 2151-12-2, R. 2151-12-7 et R. 2151-22 du code de la santé publique et au II de l'article 22 de la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de protocole de recherche sur l'embryon, d'importation ou d'exportation de cellules souches embryonnaires et de conservation d'embryons à des fins de recherche, d'une part, et d'une déclaration de recherche sur les cellules souches embryonnaires ou certaines cellules souches pluripotentes induites humaines, de conservation de cellules souches embryonnaires et de conservation des embryons susceptibles de présenter un intérêt particulier pour la recherche en raison de leur conservation à un stade précoce de leur développement, d'autre part ;

Vu la demande présentée le 10 février 2026 par le Centre hospitalier universitaire de Nantes (UMR 1064, CR2TI, Equipe Cell and Gene engineering in tolerance, fertility and regenerative Medicine, Professeur Laurent DAVID) aux fins d'obtenir une autorisation de protocole de recherche sur l'embryon humain ;

Vu les informations complémentaires apportées par le demandeur ;

Vu le rapport de la mission d'inspection de l'Agence de la biomédecine en date du 1^{er} avril 2026 ;

Vu les rapports d'expertise en date du 24 et 30 mars 2026 ;

Vu l'avis émis par le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine le 21 mai 2026 ;

Deux avancées récentes auxquelles a participé l'équipe de recherche du Professeur Laurent DAVID permettent de faire progresser très significativement les connaissances sur le développement embryonnaire humain : la culture prolongée *in vitro* en période péri-implantatoire et la génération de blastoïdes, modèles d'embryons établis à partir de cellules souches pluripotentes. Ce dernier type de modèle pourrait également permettre de diminuer le recours à des embryons issus de fécondation, dès lors que leur pertinence aura pu être validée, nécessitant ainsi de les comparer entre eux. L'équipe demandeuse est une des rares équipes françaises ayant la possibilité de travailler avec des embryons humains et ayant les compétences requises. Elle a déjà bénéficié d'autorisations de protocoles de recherche sur l'embryon humain, délivrées par l'Agence de la biomédecine après avis favorable de son conseil d'orientation, ayant pour finalités d'analyser le transcriptome ou la dérivation de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires ou trophoblastiques.

L'objectif du projet de recherche est de comprendre les mécanismes du développement péri-implantatoire de l'embryon humain jusqu'à J14 en étudiant les mécanismes de mise en place des trois feuillets fondamentaux émergeant du blastocyte (l'épiblaste qui deviendra le fœtus, le trophoctoderme qui deviendra le placenta, et l'endoderme primitif qui deviendra le sac vitellin). Ces travaux ont notamment permis de réaliser une caractérisation moléculaire précise des cellules constituant l'embryon humain entre les 3^{ème} et 7^{ème} jour de développement et de déterminer l'enchaînement des événements. Ils ont ainsi par exemple démontré la spécification simultanée de l'épiblaste et du trophoctoderme au 5^{ème} jour de développement et celle de l'endoderme primitif quelques heures plus tard aux 5^{ème} et 6^{ème} jour du développement. Ils ont décrit la maturation polaire du trophoctoderme de l'embryon, du côté du site d'implantation dans l'utérus, et identifié le facteur de transcription NR2FE en tant que marqueur de cette maturation polaire. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications dans des revues majeures.

L'objectif principal de la présente demande, qui sera réalisée en collaboration avec plusieurs équipes internationales, est de comprendre comment est déterminé le destin cellulaire dans l'embryon humain péri-implantatoire. Ce projet apparaît très pertinent, constituant la suite logique des travaux précédents, avec une valeur ajoutée évidente : en effet, il se propose de poursuivre la caractérisation moléculaire des cellules de l'embryon, entre le 6^{ème} et le 14^{ème} jour du développement (date au-delà de laquelle la culture embryonnaire n'est plus autorisée en recherche). L'étape suivante consistera à étudier les voies de régulation responsables de l'apparition et de la maturation des trois lignées précédemment décrites, en collaboration avec une équipe bruxelloise. La méthodologie envisagée consiste en plusieurs approches : recherche de marqueurs morpho-cinétiques afin de prédire quels embryons ont les meilleures chances de s'implanter et se développer, compréhension moléculaire du développement péri-implantatoire humain couplée à une modélisation bio-informatique de la spécification des 3 lignées avant et après l'implantation *in vitro* de l'embryon, recherche de biomarqueurs protéiques dans les milieux de cultures des embryons, culture embryonnaire prolongée/post-implantatoire jusqu'au 12^{ème} jour du développement et enfin utilisation de modèles cellulaires à partir de cellules souches.

Ce programme de recherche s'inscrit indéniablement dans une finalité médicale. Les objectifs de ce projet sont de mieux comprendre la mise en place des trois premiers types cellulaires relatifs au développement de l'embryon humain, et de suivre ce développement, à l'échelle cellulaire et moléculaire, jusqu'au 14^{ème} jour, en évaluant sous ce prisme les différents milieux de culture utilisés dans les laboratoires de FIV. Jusqu'à récemment, les connaissances sur le développement de l'embryon humain au-delà du stade blastocyste (7 jours de développement) restaient très parcellaires, voire inexistantes. Or cette période péri-implantatoire est cruciale pour la réussite du développement et les échecs à l'implantation sont très fréquents. Ces connaissances portent aussi en elles des possibilités d'amélioration de la fertilité. En effet, mieux connaître les déterminants du destin cellulaire dans l'embryon, mais aussi les voies de signalisation et les besoins intrinsèques de l'embryon permettra peut-être d'améliorer les milieux de culture préimplantatoire. L'acquisition de connaissances sur les premiers stades d'implantation maintenant accessibles à l'expérimentation grâce aux protocoles de culture prolongée est essentielle si l'on veut parvenir à améliorer les taux d'implantation assez faibles chez l'homme, et particulièrement dans les cas d'assistance médicale à la procréation.

Les embryons utilisés dans le cadre du projet de recherche ont été conçus dans le cadre d'une AMP. L'équipe fournit à l'appui de sa demande des éléments attestant du respect des dispositions législatives applicables en la matière. Il s'agit d'embryons porteurs d'anomalies diagnostiquées à l'occasion d'un diagnostic préimplantatoire, d'embryons non susceptibles d'être transférés ou conservés ou d'embryons donnés à la recherche par des couples en l'absence de projet parental (articles L. 2131-4, L. 2141-3 et L. 2141-4 du code de la santé publique).

Ils proviennent du service de Médecine du Développement et Biologie de la Reproduction du Centre hospitalier universitaire de Nantes, Hôpital Mère et Enfant. Ce service est titulaire d'une autorisation de conservation des embryons accordée par l'Agence régionale de santé territorialement compétente. Le nombre d'embryons requis pour les analyses envisagées est évalué à environ 200 embryons par an en tenant compte des mises au point nécessaires, et des taux de survie après décongélation et culture embryonnaire. Le détail est fourni par les demandeurs qui justifient le nombre d'une part par l'utilisation d'une technique demandant un assez grand nombre d'embryons (spectrométrie de masse), d'autre part par l'efficacité relativement faible de la décongélation (40 %) et enfin par la culture étendue (au-delà du 7^{ème} jour). Les conditions de mise en œuvre du projet respectent les conditions législatives et réglementaires et l'équipe fournit en annexe à la demande les modèles d'information et les formulaires d'attestation de renoncement au projet parental et de don des embryons à la recherche ainsi que les formulaires de confirmation du consentement au don d'embryons pour la recherche qui sont envoyés aux couples. Les embryons inclus dans le programme seront détruits à la fin de la recherche.

Le résultat escompté ne peut être obtenu par d'autres moyens, et impose le recours exclusif à des embryons humains. Les modèles animaux, notamment le modèle murin, permettent difficilement d'appréhender l'étude exhaustive du développement embryonnaire humain. En outre, la période ciblée dans cette demande de projet concerne la péri-implantation, dont les modalités sont très spécifiques aux primates et ne peut être remplacée par un autre mammifère. L'embryon de primates est inaccessible à l'expérimentation, pour des raisons éthiques, de disponibilité et de coût. Le récent développement des techniques de formation in vitro de blastoïdes humains à partir de cellules souches pluripotentes a permis d'ouvrir de nouvelles pistes d'études du développement embryonnaire péri-implantatoire. Les blastoïdes présentent en effet des propriétés proches des embryons. Cependant, cette technique n'est pas encore validée et reste encore à sa phase de développement. Les propriétés physiologiques et moléculaires des blastoïdes formés doivent être comparées aux données obtenues sur l'embryon humain qui constitue la référence, justifiant encore aujourd'hui la réalisation de protocoles de recherche sur l'embryon humain.

La recherche sur les premières étapes du développement humain ne peut être menée sans recours à des embryons humains. Les mécanismes biologiques en jeu présentent des caractéristiques propres à l'espèce humaine et à quelques primates Catarrhiniens supérieurs, inaccessibles à l'expérimentation. En effet, la période d'expérimentation ciblée dans cette demande concerne la péri-implantation. Contrairement aux rongeurs ou aux animaux d'élevage, l'embryon humain s'implante très tôt et profondément dans la paroi de l'utérus, selon des mécanismes biologiques spécifiques qui influencent directement le bon déroulement de la grossesse. Les animaux utilisés en recherche présentent des modes d'implantation et de développement embryonnaire différents, ce qui limite fortement la possibilité de transposer leurs résultats à l'humain. Or, ces étapes constituent un enjeu majeur pour mieux comprendre les causes des échecs d'implantation et améliorer les techniques de procréation médicalement assistée. De plus, tant que le modèle de développement embryonnaire à partir de cellules souches (blastoïdes) n'est pas validé et reproductible, il ne pourra remplacer l'embryon humain. Une meilleure connaissance du développement de l'embryon issu de fécondation puis sa comparaison avec les blastoïdes est donc nécessaire. Dans ce contexte, l'étude d'embryons humains demeure indispensable pour accéder à des connaissances impossibles à obtenir autrement.

Le demandeur apporte les éléments suffisants concernant la pertinence scientifique du projet de recherche d'une part, et ses conditions de mise en œuvre au regard des principes éthiques d'autre part. Il justifie en particulier que le projet sera mené dans le respect des principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines mentionnés notamment aux articles L. 2151-1 et suivants du code de la santé publique, relatifs à la conception

et à la conservation des embryons fécondés in vitro, ainsi qu'aux articles 16 et suivants du code civil et aux articles L. 1211-1 et suivants du code de la santé publique relatifs au respect du corps humain, et que ces cellules ont été obtenues conformément aux conditions législatives et réglementaires mentionnées notamment aux articles L. 2141-3, L. 2151-5 et suivants et R. 2151-1 et suivants du code de la santé publique.

La durée prévue est de 4 ans et semble compatible avec le temps nécessaire à la réalisation des expérimentations. Les résultats attendus consistent à :

- Établir une cartographie dynamique du transcriptome de l'embryon de J3 à J14. Cette analyse déjà en cours de réalisation nécessite peu d'embryons, ceux-ci étant surtout utilisés pour valider des nouveaux marqueurs et préciser des profils d'expression ;
- Compléter la caractérisation fine du développement précoce en répertoriant les protéines de l'embryon par spectrométrie de masse sur cellules uniques, sur les mêmes stades que la transcriptomique. La mise en œuvre de cette technique, qui est très complémentaire de l'analyse du transcriptome, se fera en collaboration avec un laboratoire aux USA spécialiste dans la protéomique sur cellule unique ;
- Inférer de ces analyses bio-informatiques des voies de signalisation impliquées dans la détermination ou la spécification des lignages, et les valider à l'aide d'inhibiteurs ou activateurs sur des embryons en culture pré et péri-implantatoire (culture étendue), et étudier comment ces voies sont modulées dans différents milieux de culture.

Les titres, diplômes, expérience et travaux scientifiques fournis à l'appui de la demande permettent de s'assurer des compétences des responsables de la recherche et des membres de l'équipe en la matière. Le projet de recherche est placé sous la responsabilité du Professeur Laurent DAVID. L'équipe possède toutes les compétences requises pour le bon développement du projet, et a déjà bénéficié de plusieurs autorisations de protocole de recherche sur l'embryon humain. L'équipe, qui travaille sur le développement embryonnaire depuis plusieurs années, est reconnue au niveau international pour ses travaux sur la pluripotence sur les cellules souches embryonnaires humaines et sur les blastoïdes humains, ainsi que sur la caractérisation de l'embryon humain. Laurent DAVID est membre de l'unité Inserm CR2TI UMR 1064 et responsable de la plateforme des cellules souches pluripotentes induites humaines (cellules dites IPS) du CHU de Nantes. Le personnel impliqué possède également l'expérience et les compétences nécessaires à la recherche sur l'embryon humain envisagée. Thomas FREOUR est PU-PH dans la même équipe de recherche et responsable du service d'assistance médicale à la procréation (AMP) du CHU de Nantes. Il cosigne la plupart des publications de Laurent DAVID et a aussi publié de nombreux articles autour de l'AMP mais également en protéomique. L'équipe est assez nombreuse et comprend, en plus des deux responsables du projet, deux chercheurs, deux post-doctorants et trois doctorants, et deux ITA. L'équipe fera par ailleurs appel à divers collaborateurs en France ou à l'étranger pour certaines techniques spécifiques comme la spectrométrie de masse sur cellules uniques et la RNA FISH. Les personnels et les financements sont acquis et les structures sont pérennes. Le financement des recherches est assuré.

Les conditions matérielles de sécurité, de conservation, d'accès, de transferts, de locaux dédiés, de sécurisation desdits locaux, de désinfection, la qualité de l'ensemble des plateaux techniques sont parfaitement décrites et n'ont fait l'objet d'aucune réserve de la part de la mission d'inspection de l'Agence de la biomédecine dans son rapport. Les laboratoires disposent des matériels et équipements nécessaires à la mise en œuvre de ce protocole de recherche dans des conditions optimales. Le demandeur apporte également les éléments permettant de s'assurer que cette recherche sera effectuée dans des conditions permettant de garantir la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons.

Décide :

Article 1^{er}

Le Centre hospitalier universitaire de Nantes (UMR 1064, CR2TI, Equipe Cell and Gene engineering in tolerance, fertility and regenerative Medicine, Professeur Laurent DAVID) est autorisé à mettre en œuvre, dans les conditions décrites dans le dossier de demande d'autorisation, le protocole de recherche sur l'embryon humain ayant pour finalité l'étude du développement embryonnaire humain de la fécondation au développement post-implantatoire. Cette recherche est placée sous la responsabilité du Professeur Laurent DAVID.

Article 2

La présente autorisation est accordée pour une durée de quatre ans. Elle peut être suspendue à tout moment pour une durée maximale de trois mois, en cas de violation des dispositions législatives ou réglementaires, par le directeur général de l'Agence de la biomédecine. L'autorisation peut également être retirée, selon les modalités prévues par les dispositions du code de la santé publique susvisées.

Article 3

Toute modification des éléments figurant dans le dossier de demande d'autorisation doit être portée à la connaissance du directeur général de l'Agence de la biomédecine.

Article 4

Le directeur général adjoint chargé des ressources de l'Agence de la biomédecine est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarités.

Fait le 27 mai 2026.

La directrice générale,
Marine JEANTET