

# Table des matières

---

<b>Composition du Comité RST</b> .....	VII
<b>Préface</b> .....	XI
<b>Composition du groupe de travail</b> .....	XV
<b>Avant-propos</b> .....	XXII
<b>Résumé</b> .....	XXV
<b>Recommandations générales</b> .....	XXIX
<b>Summary</b> .....	XXXIII
<b>General recommendations</b> .....	XXXVII
<b>Introduction</b> .....	XXXIX
<b>Introduction</b> (en anglais) .....	XLV

## ———— Chapitre 1 ————

### **La transgénèse chez la souris**

Résumé .....	2
Summary .....	2
Introduction .....	2
1 ■ La création de souris transgéniques .....	3
1.1. Transgénèse par « addition » de gènes : micro-injection d'ADN dans l'œuf fécondé .....	3
1.2. Cellules souches embryonnaires (ES) et modification pro- grammée du génome de la souris .....	6
2 ■ La transgénèse par addition du gène .....	8
2.1. Analyse des séquences régulatrices responsables de l'expres- sion spécifique des gènes <i>in vivo</i> .....	8

2.2.	Le ciblage de l'expression des transgènes et ses multiples applications .....	10
2.3.	Dérégulation de l'expression génique : études fonctionnelles et physiopathologiques .....	11
2.4.	Ablation spécifique de populations cellulaires .....	12
2.5.	Souris transgéniques et production de protéines d'intérêt biologique et médical .....	13
3	■ De l'addition au remplacement de gènes : la mutagenèse dirigée par recombinaison homologue dans les cellules souches embryonnaires .....	14
3.1.	Mutations nulles ou <i>knock-out</i> .....	14
3.2.	Mutations ponctuelles et remaniements chromosomiques ..	16
3.3.	La mutagenèse conditionnelle : une nouvelle dimension de l'analyse fonctionnelle du génome .....	19
3.3.1.	Le système <i>Cre/loxP</i> : ciblage de l'expression de la recombinase Cre par un transgène hybride .....	19
3.3.2.	Systèmes inductibles .....	20
4	■ Les souris transgéniques comme modèles de maladies humaines ..	22
4.1.	La maladie de Huntington .....	23
4.2.	Les encéphalopathies spongiformes ou maladies à prions ..	23
	Conclusion et perspectives .....	24

## ————— Chapitre 2 —————

### Clonage de l'animal et transgénèse

	Résumé .....	28
	Summary .....	28
	Introduction .....	28
1	■ L'état des connaissances .....	30
1.1.	Une technique peu efficace, mais qui peut aboutir à la naissance d'animaux physiologiquement normaux et fertiles ..	30
1.2.	Des effets tardifs sur le développement foetal et périnatal ..	32
1.3.	Le clonage, un outil pour l'étude du contrôle épigénétique de la différenciation cellulaire .....	33
1.4.	Transfert de noyaux et dynamique de l'organisation du noyau eucaryote .....	35
2	■ Les applications potentielles du clonage .....	38
2.1.	L'expérimentation animale .....	39
2.2.	La gestion des ressources génétiques .....	39
2.3.	Clonage et animaux modifiés génétiquement .....	40
2.4.	La sélection des animaux .....	42
2.5.	Le clonage à finalité thérapeutique chez l'homme .....	43
3	■ Clonage et débat social .....	44
	Conclusion .....	46
	Recommandations .....	46

### Chapitre 3

#### Utilisation d'organes et de tissus animaux en médecine humaine

Résumé .....	54
Summary .....	54
Introduction .....	54
1 ■ Choisir l'animal donneur .....	56
2 ■ Prévenir le rejet hyperaigu .....	57
3 ■ Moduler la réponse immune par manipulation génétique .....	58
3.1. Transfert de régulateurs du complément .....	59
3.2. Éliminer l'antigène cible $\alpha$ -galactosyl .....	60
4 ■ Prévenir le rejet aigu .....	60
5 ■ Zoonoses .....	61
6 ■ Greffes et ingénierie tissulaire .....	63
7 ■ Considérations éthiques et réglementaires .....	63
8 ■ La recherche sur les xénotransplantations en France .....	65
Conclusions et recommandations .....	66

### Chapitre 4

#### Cellules souches et tissus adultes

Résumé .....	72
Summary .....	72
Introduction .....	72
1 ■ Les cellules souches totipotentes de l'embryon précoce .....	73
2 ■ Les cellules souches multipotentes et le développement de l'organisme .....	75
3 ■ La régénération chez l'adulte .....	77
4 ■ Les cellules souches chez l'adulte .....	78
4.1. Les cellules souches du sang .....	78
4.2. Les cellules souches présentes dans d'autres tissus adultes .....	80
4.3. Les questions scientifiques qui se posent actuellement : utilisation de cellules souches adultes dans un but thérapeutique .....	83
5 ■ Considérations d'ordre stratégique .....	85
Conclusion .....	86

### Chapitre 5

#### Biothérapies : de la recherche expérimentale à la recherche clinique

Résumé .....	92
Summary .....	92
Introduction .....	92

1 ■	Définitions .....	93
2 ■	Bilan de l'évolution des biothérapies au cours des dix dernières années .....	94
	2.1. Développements des thérapies cellulaires .....	94
	2.2. Développements des thérapies géniques .....	95
3 ■	Exigences de principe pour la mise en œuvre d'un essai thérapeutique dans le cadre des biothérapies .....	96
4 ■	Compréhension de la physiopathologie et choix de la cible thérapeutique .....	97
5 ■	Choix de l'outil et de la stratégie .....	100
	5.1. Stratégies faisant appel à la thérapie génique .....	102
	5.2. Stratégies faisant appel à la thérapie cellulaire .....	105
	5.3. Faire la preuve de la faisabilité et de la validité d'une stratégie .....	107
6 ■	Manufacture et validation du matériel .....	108
	6.1. Manufacture des produits dérivés du vivant .....	108
	6.2. Études toxicologiques et biodistribution .....	110
7 ■	Conception et mise en œuvre d'un protocole d'étude clinique ..	110

## ———— Chapitre 6 ————

### Protéines médicaments

	Résumé .....	116
	Summary .....	116
	Introduction .....	117
1 ■	OGM utilisé pour la production de produit de santé en milieu confiné .....	119
	1.1. Principe .....	120
	1.1.1. Développement génétique .....	121
	1.1.2. Banques cellulaires .....	126
	1.1.3. Production de la substance active et formulation du produit fini .....	126
	1.2. Avantages et inconvénients .....	126
	1.2.1. Avancées thérapeutiques .....	126
	1.2.2. Évolution des procédés de fabrication .....	134
	1.2.3. Compromis entre quantité et qualité .....	137
	1.2.4. Volume de production/contexte pharmaco-économique .....	138
	1.3. Conclusion .....	139
2 ■	OGM utilisé pour la production de produit de santé en condition de dissémination dans l'environnement .....	140
	2.1. Plantes transgéniques .....	140
	2.1.1. Avantages et inconvénients .....	140
	2.1.2. Conclusion .....	144
	2.2. Animaux transgéniques .....	144

2.2.1. Avantages et inconvénients .....	144
2.2.2. Conclusion .....	146
Conclusion .....	147

———— Chapitre 7 ————

**Recherches sur les cellules souches humaines : considérations éthiques et réglementaires**

Résumé .....	154
Summary .....	154
Introduction .....	154
1 ■ En France .....	155
1.1. L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) .....	155
1.2. Le Conseil d'État .....	156
1.3. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) .....	157
1.4. L'Académie nationale de médecine .....	157
1.5. L'Académie des sciences et le ministère de la Recherche ...	157
1.6. Un projet de loi relatif à la bioéthique a été enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 20 juin 2001 ...	160
2 ■ Aux États-Unis .....	162
3 ■ Au Royaume-Uni .....	165
4 ■ Les autres législations .....	165
5 ■ Conseil de l'Europe – Traités européens, STE n° 164 .....	167
6 ■ La Communauté européenne .....	167
Conclusion .....	168
Recommandations .....	170

<b>Glossaire</b> .....	175
------------------------	-----

<b>Groupe de lecture critique</b> .....	181
---	-----

Composition du groupe de lecture critique .....	183
---	-----

Commentaire du bureau des ressources génétiques .....	185
---	-----

Commentaire de la société Transgene S.A. ....	191
---	-----

<b>Présentation à l'Académie des sciences</b> .....	195
---	-----

Rapport de Pierre Corvol .....	197
--------------------------------	-----

