

Table des matières

Composition du Comité RST	VII
Préface	XI
Composition du groupe de travail	XV
Avant-propos	XXII
Résumé	XXV
Recommandations générales	XXIX
Summary	XXXIII
General recommendations	XXXVII
Introduction	XXXIX
Introduction (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 α -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

Glossaire	175
------------------------	-----

Groupe de lecture critique	181
---	-----

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

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

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

Présentation à l'Académie des sciences	195
---	-----

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

