

Cellules souches et clonage

l'humain, un cas à part ?

La révision des lois de bioéthique en France et la publicité faite aux résultats des recherches sur les cellules souches et l'embryon humain ont réactualisé certains débats sur la dignité humaine et le " statut de l'embryon ". Savoir quand débute la vie humaine, et par conséquent, à partir de quand il y a lieu de la respecter comme telle, ne relève pas de la science. L'objet principal du présent dossier est de dresser un état des lieux des recherches sur les cellules souches (depuis les

premiers travaux, il y a plus de soixante ans, jusqu'à aujourd'hui) et d'en cerner les applications prévisibles, notamment en médecine. De façon complémentaire, le cadre réglementaire et législatif est décrit. Etablir si les bénéfices escomptés pour la santé publique légitiment les recherches sur les cellules souches et l'embryon humain sort du cadre de Science & Décision, mais les informations figurant dans ce dossier doivent permettre à chacun de se forger une opinion.

sommaire

La reproduction.....	p. 1
Les cellules souches.....	p. 2
Les cellules souches au laboratoire.....	p. 4
La production d'animaux par clonage.....	p. 5
L'utilisation des cellules souches en médecine.....	p. 7
L'assistance médicale à la procréation.....	p. 8
Cadre législatif et recherches sur l'embryon et les cellules souches.....	p. 10
Monde économique et recherches sur l'embryon et les cellules souches.....	p. 11
Références.....	p. 12

La reproduction

Comment se reproduisent les animaux ?

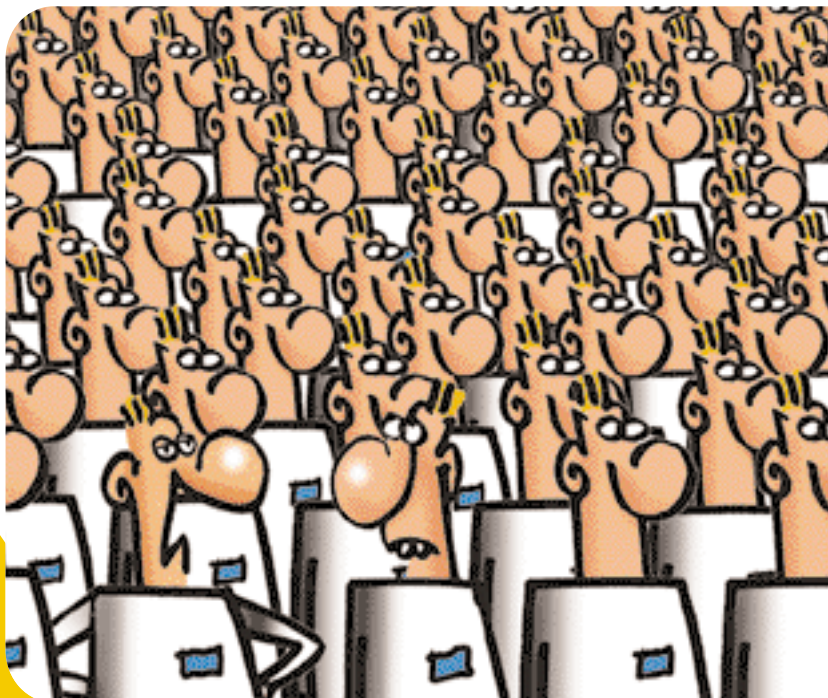
Le seul mode de reproduction des mammifères et de l'homme dans la nature est la reproduction sexuée : une cellule reproductrice mâle (gamète mâle ou spermatozoïde) féconde une cellule reproductrice femelle (gamète femelle ou ovule ou ovocyte) pour former un œuf. Celui-ci se divise et prend le nom d'embryon. L'information génétique (génome) du nouvel individu formé à partir de la fusion des deux gamètes est le résultat du brassage de celle de ses parents.

([34])

Qu'appelle-t-on embryon ? Qu'appelle-t-on fœtus ?

Un embryon est un organisme en cours de développement. En règle générale, le terme couvre toutes les étapes, de l'œuf fécondé à la naissance. Chez l'homme, le terme n'est utilisé que pendant les deux premiers mois de la grossesse. Au-delà, et par simple convention, l'embryon prend le nom de fœtus ; il présente à ce moment les grands traits de la morphologie d'un individu à sa naissance.

([32])



« Nos essais de clonage semblent satisfaisants. Que diriez-vous de passer à autre chose ? »

Quelles sont les grandes étapes du développement de l'embryon humain ?

La fécondation et les premiers stades du développement se déroulent dans la trompe utérine.

La fécondation in vitro (FIV) reproduit en laboratoire les deux premiers jours du développement (de la fécondation au stade d'embryon composé de quatre cellules).

L'embryon parvient dans l'utérus au bout de trois à quatre jours. Il s'implante au sixième jour dans la paroi de l'utérus.

A ce stade, l'embryon est constitué d'une centaine de cellules de deux types bien distincts : les unes (l'enveloppe externe) produiront le placenta et les autres (la masse cellulaire interne) donneront naissance à toutes les cellules du futur individu.

Le premier organe à apparaître est le cœur, qui se met à battre dès le quatorzième jour.

A ce moment, apparaissent également les premières cellules nerveuses ; cependant, l'essentiel du système nerveux central et des organes des sens ne seront réellement en place qu'au cinquième mois. Dans l'état actuel de la médecine, un prématuré peut être maintenu en vie et assisté dans la fin de son développement dès qu'il a atteint vingt semaines.

([23] p. 460, p. 777, p. 897, p. 917, [34], [35])

Comment passe-t-on d'un oeuf à un individu composé de cent mille milliards de cellules ?

Toutes les cellules d'un individu proviennent de la multiplication d'une seule et même cellule : l'œuf, issu de la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde. Les cellules possèdent toutes le même génome, la même information génétique. A partir de cette information, chaque cellule sait fabriquer les protéines qui lui donnent sa morphologie, ses capacités fonctionnelles. Un être humain est composé de plus de deux cents types cellulaires distincts (cellules du foie, cellules du système nerveux, cellules du muscle, etc.). L'état différencié (spécialisé) de chaque type cellulaire est acquis progressivement au cours du développement embryonnaire. Il implique une succession d'événements qui s'enchaînent dans un ordre déterminé.

L'étude de ces phénomènes complexes est au cœur de la biologie depuis des décennies et n'a pas fini de livrer ses secrets.

([8])

Qu'est-ce que le placenta, à quoi sert-il ?

Le placenta est l'organe qui assure les échanges entre l'embryon et l'utérus de sa mère. Il est le produit des cellules de l'enveloppe externe de l'embryon

de cinq à sept jours et de leurs interactions avec l'utérus. Il est relié à l'embryon par le cordon ombilical.

Il est difficile d'imaginer le développement complet d'un embryon in vitro, sans recours à une mère, car on ne sait pas aujourd'hui reproduire les interactions complexes qui se produisent dans le placenta, entre l'embryon et sa mère.

([32])

Comment se reproduisent les plantes ?

Les plantes peuvent se reproduire de façon sexuée ou asexuée. L'importance des deux modes de reproduction dans la nature est variable selon les espèces.

Dans la reproduction sexuée, le grain de pollen (gamète male) féconde l'ovule (gamète femelle) pour donner une graine. Le génome de la graine est un mélange des génomes des parents. La reproduction asexuée prend des formes différentes suivant les espèces. Le bouturage permet de créer, à partir d'un fragment de tige ou de racine, d'une feuille ou d'un bourgeon, une plante semblable à celle dont provient le fragment. Le marcottage consiste à faire émettre des racines à un rameau sans le détacher de la plante mère. Dans tous les cas de reproduction asexuée, la plante fille a le même génome que la plante mère : c'est un clone.

([9])

Les cellules souches

Qu'est-ce qu'une cellule ?

La cellule est l'unité élémentaire des êtres vivants. Sa taille est de quelques centièmes de millimètre. Elle comporte un noyau, entouré d'un cytoplasme. Le noyau rassemble la majorité de l'information génétique. Dans le cytoplasme se déroulent la plupart des réactions biochimiques nécessaires à la vie de la cellule

(synthèse de molécules et production d'énergie).

Un être humain est composé d'environ cent mille milliards de cellules, appartenant à environ deux cent types différents.

([41])

Qu'est-ce qu'une cellule différenciée ?

Une cellule différenciée est une cellule

capable de remplir une mission précise : globule rouge transportant l'oxygène dans le sang, cellules de l'intestin absorbant les nutriments, etc.

Elle se caractérise donc par une fonction physiologique spécifique, une morphologie particulière et la synthèse d'un ensemble de molécules propre à chaque type de différenciation. Il existe environ deux cents types de cellules différenciées chez

l'homme. Les cellules différenciées sont organisées en tissus. Chacun d'eux est composé d'un petit nombre de types cellulaires.

Une autre caractéristique de la cellule différenciée est qu'elle ne se divise pas.

([8], [21] Executive summary 2)

Les cellules se renouvellent-elles chez un adulte ?

La majorité des cent mille milliards de cellules d'un adulte ne se divise plus. Cependant, à chaque seconde, plus de vingt millions de cellules de notre organisme se divisent pour maintenir constant le nombre de cellules (remplacement des cellules disparaissant par vieillissement ou par lésion). Le seul maintien du nombre de globules rouges nécessite deux millions de divisions cellulaires par seconde. Ces cellules qui se divisent sont les cellules souches.

([10])

Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

Une cellule souche est une cellule qui reste capable de se diviser tout au long de la vie, assurant le renouvellement des cellules d'un individu. La division d'une cellule souche produit une nouvelle cellule souche (cellule de « réserve ») et une cellule s'engageant dans un processus de différenciation qui la conduira à remplir une fonction précise.

Tous les êtres vivants pluricellulaires possèdent des cellules souches. Elles sont à l'origine de tous les tissus et en assurent le renouvellement (remplacement des cellules disparaissant par vieillissement ou par lésion). Les cellules souches sont à l'origine de la régénération des membres chez certains animaux (lézards, tritons, etc.).

Les cellules des plantes ont la faculté de redevenir très facilement totipotentes et de fonctionner comme des cellules souches. Ainsi à partir d'une seule cellule, une plante entière peut être créée. Ce phénomène est à la base d'un mode de reproduction naturel des plantes : le bouturage.

([11] pp. 1-3, [12])

Toutes les cellules souches sont-elles équivalentes ?

Non. On distingue quatre catégories de cellules souches en fonction de la diversité des types cellulaires auxquels elles peuvent donner naissance :

- Les cellules souches unipotentes ne produisent qu'une seule sorte de cellules différenciées (exemple : cellules souches utilisées pour les greffes de peau).

- Les cellules souches multipotentes ne produisent qu'un nombre restreint de types cellulaires (exemple : les cellules souches de la moelle osseuse donnent naissance aux globules rouges, aux différentes sortes de globules blancs et aux plaquettes).

- Les cellules souches pluripotentes peuvent donner pratiquement tous les types cellulaires.

- Les cellules souches totipotentes peuvent donner naissance à un individu complet car elles sont, comme l'oeuf, capables de participer à la formation de tous les tissus d'un individu adulte ainsi qu'à celle du placenta.

([12])

Qu'est-ce qu'une cellule souche adulte ou multipotente ?

C'est une cellule souche capable de donner naissance à un ou plusieurs groupes de cellules ayant une fonction particulière. Par exemple, les cellules souches présentes dans la moelle osseuse produisent les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les cellules souches multipotentes jouent un rôle essentiel en assurant le renouvellement des cellules. Elles sont appelées aussi cellules souches adultes ou cellules souches somatiques.

([11] p. 2, [12])

Où sont les cellules souches adultes (multipotentes) ?

Des cellules souches adultes ont pu être extraites de la plupart des tissus, y compris du cerveau et de la moelle épi-

nière. Cependant, elles sont rares (une cellule souche pour dix ou quinze milles autres cellules dans la moelle osseuse) et difficiles à identifier. La culture des cellules souches au laboratoire est encore loin d'être maîtrisée.

La moelle osseuse et le sang du cordon ombilical sont particulièrement riches en cellules souches adultes. Les cellules souches du sang de cordon ombilical peuvent être prélevées à la naissance et conservées pour un usage ultérieur (un tel service est proposé par certaines fondations aux Etats-Unis). Les cellules souches issues de la moelle ou du cordon peuvent être utilisées pour une thérapie cellulaire bénéficiant à l'individu ou à ses frères et sœurs.

([21] p. 23, pp. 37-38)

Qu'est-ce qu'une cellule souche embryonnaire ou pluripotente ?

Dans l'embryon de cinq à sept jours, il existe un amas de cellules (masse cellulaire interne) capables de produire pratiquement tous les tissus sauf le placenta. Elles ne peuvent donc plus produire un embryon viable. On dit que ces cellules sont pluripotentes. Ces cellules sont aussi appelées cellules souches embryonnaires.

Il existe encore des cellules souches pluripotentes chez l'embryon âgé de cinq à dix semaines. Elles sont situées dans la zone qui donnera plus tard les testicules ou les ovaires. Elles sont appelées cellules germinales embryonnaires ou cellules germinales primordiales.

([21] p. 11)

Où sont les cellules souches embryonnaires (pluripotentes) ?

La principale source de cellules souches embryonnaires est l'embryon de cinq à sept jours. Chez l'homme, les cellules souches sont extraites des embryons surnuméraires (non implantés dans un utérus et conservés par congélation) produits à l'occasion

d'une fécondation in vitro (FIV). Des cellules souches embryonnaires peuvent aussi être extraites des embryons issus d'une interruption volontaire de grossesse. Ce sont des cellules germinales primordiales. Elles ont approximativement les mêmes propriétés que les cellules souches extra-

ites de l'embryon de cinq à sept jours. ([4], [14], [21] pp. 18-19)

Qu'est-ce qu'une cellule souche totipotente ?

L'oeuf fécondé, et très vraisemblablement chacune des huit premières cel-

lules qui en dérivent, peuvent chacun donner naissance à un être complet. On dit que ces cellules sont totipotentes. Elles peuvent être observées au laboratoire à l'occasion d'une fécondation in vitro (FIV).

([12])

Les cellules souches au laboratoire

Peut-on déclencher sur commande la production d'un type cellulaire donné ?

Le mécanisme de différenciation des cellules à partir d'une cellule souche est encore mal compris.

Le phénomène de différenciation est dépendant de substances biologiques qui sont loin d'être toutes identifiées. Les techniques d'études sont encore empiriques et les chercheurs explorent de nombreuses pistes pour comprendre le déclenchement et le déroulement du processus de différenciation.

Pour "inciter" les cellules souches à se différencier on peut les introduire chez l'animal au niveau d'un tissu lésé : par exemple, on peut injecter des cellules souches dans un coeur ayant subi un infarctus pour que les cellules souches se transforment en cellules cardiaques. On peut aussi cultiver les cellules souches en présence de cellules plus différenciées.

([21] Appendix C 5-6)

Les cellules souches prélevées chez un adulte peuvent-elles produire tous les types cellulaires ?

Les cellules souches présentes dans la moelle osseuse peuvent, dans certaines conditions expérimentales, produire des cellules autres que les cellules du sang (cellules du muscle et des os, cellules nerveuses, etc.) et même générer des structures complexes comme des vaisseaux sanguins (constitués de plu-

sieurs types cellulaires). De même, des cellules souches extraites du cerveau peuvent produire, outre les cellules nerveuses, les cellules du muscle.

Des observations similaires ont été faites avec des cellules extraites de la plupart des tissus.

Cependant ces résultats ont été obtenus très récemment et il est difficile de savoir si les extraits ne contiennent pas, en fait, un mélange de cellules souches ayant des spécificités différentes.

([21] Executive summary 6-7, Appendix D.V , [30])

Est-on obligé de créer des embryons pour étudier les cellules souches embryonnaires (pluripotentes) ?

Les cellules souches embryonnaires n'existent que chez l'embryon.

Cependant, il n'est actuellement pas nécessaire de fabriquer de nouveaux embryons pour étudier ces cellules puisque les scientifiques disposent déjà de plusieurs dizaines de lignées de cellules souches embryonnaires disponibles dans les laboratoires. De plus, il existe de nombreux (plusieurs dizaines de milliers en France) embryons congelés créés dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation, et voués à la destruction car leurs parents ont renoncé à les utiliser.

([26], [27])

Peut-on transformer une cellule différenciée en cellule souche totipotente ?

Oui, en théorie, puisque toutes les cel-

lules d'un individu contiennent la même information génétique. Cependant, pour qu'une cellule différenciée retourne à un état qui lui permette d'utiliser son information génétique de la même façon qu'une cellule souche totipotente, un artifice technique est nécessaire. Cet artifice (que l'on désigne souvent désormais par le terme de clonage) consiste à fusionner une cellule différenciée et un ovule (cellule reproductrice femelle non fécondée) privé de son noyau (donc de la majeure partie de son information génétique). L'information génétique de la cellule différenciée se retrouve ainsi dans un environnement très particulier, qui permet qu'elle soit exprimée comme dans un oeuf fécondé. La cellule ainsi recomposée est donc totipotente : elle est capable de se diviser pour donner un embryon qui peut devenir un animal s'il est transféré dans l'utérus d'une mère porteuse de la même espèce. C'est ainsi qu'ont été obtenues la brebis Dolly et la vache Marguerite.

([13], [16])

La transformation des cellules différenciées en cellules totipotentes est-elle une technique maîtrisée ?

Non, il est très difficile d'obtenir à partir de cellules différenciées, des cellules totipotentes pleinement fonctionnelles. Ainsi, l'implantation dans l'utérus d'un animal de la même espèce, d'embryons issus de ces cellules différenciées « transformées » en cellules totipotentes aboutit exceptionnellement à la nais-

sance d'un animal en bonne santé. Ces expériences réussies ont été obtenues chez la vache, le mouton, la chèvre, le porc, le chat, le lapin et la souris. Mais on obtient 2 % de réussite dans le meilleur des cas (il faut créer en moyenne 200 embryons pour obtenir un animal viable). Pour créer Dolly, 434 tentatives ont été nécessaires. En revanche, cette technique ne fonctionne pas encore pour le chien ou les primates.

([11] pp. 17-20, [13], [39], [42])

Nos cellules sont-elles toutes pareilles ou toutes différentes ?

Toutes les cellules d'un organisme sont issues d'une unique cellule (l'oeuf, produit de la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde) et ont la même information génétique (génome) qu'elle.

A partir de cette information, chaque cellule sait fabriquer les protéines qui lui donnent sa morphologie, ses capacités fonctionnelles.

Nos cellules sont donc toutes semblables, car elles contiennent la même information génétique. Mais elles sont aussi différentes, car leur fonction et leur morphologie sont différentes. Ces différences s'expliquent par le fait qu'une partie seulement de l'information génétique commune est utilisée par chaque cellule à un moment donné. Pour chaque type cellulaire, la fraction de l'information exprimée dépend de paramètres variés (par exemple, la position de la cellule dans le corps).

([8], [43])

Y-a-t-il des similitudes entre cellules souches et cellules cancéreuses ?

Les cellules souches comme les cellules cancéreuses ont la capacité de se multiplier indéfiniment, elles sont dites immortelles. Mais la prolifération des cellules souches reste sous le contrôle des cellules environnantes et du reste de l'organisme, alors que celle des cellules cancéreuses échappe à ce contrôle. En outre, les cellules cancéreuses ont la faculté d'envahir d'autres tissus.

([8])

Peut-on contrôler la prolifération des cellules ?

Un facteur clé du contrôle de la prolifération cellulaire est une enzyme (la télomérase) présente dans toutes les cellules en très faible quantité. Un léger excès de cette enzyme permet aux cellules de se multiplier indéfiniment alors qu'un léger déficit provoque leur mort après quelques dizaines de divisions. Depuis le début des années 1990, les scientifiques tentent de contrôler la quantité de télomérase dans les cellules afin d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses. Cet objectif n'est pas atteint aujourd'hui.

([2])

Est-il facile de préparer et de cultiver des cellules souches embryonnaires ?

Les scientifiques savent préparer et cultiver des cellules souches embryon-

naires de souris depuis le début des années 1980. L'adaptation de cette technique à d'autres espèces s'est révélée très difficile. Elle a été réussie par une équipe de cancérologues. La culture de cellules souches embryonnaires de singe est possible depuis 1996 et celle de cellules humaines depuis 1998. En août 2001, une dizaine de laboratoires au monde savaient produire de telles cultures (quatre aux États-Unis, deux en Suède, deux en Inde, un en Israël et un en Australie).

([2], [4], [14], [15])

Pourquoi faire des recherches sur les cellules souches des singes ?

La souris est l'animal le plus couramment utilisé au laboratoire pour étudier les maladies humaines et leur traitement. Cependant les résultats obtenus chez la souris ne sont pas tous directement généralisables à l'homme. Les recherches sur le macaque et le mouton apportent des informations complémentaires : par exemple, l'étude du fonctionnement du cerveau humain ne peut, par essence, pas être approché par les études menées chez la souris alors que les expériences réalisées chez le singe, espèce plus proche de l'homme, apportent des informations essentielles. Les hypothèses formées à partir de l'étude des singes doivent être testées chez l'homme. L'expérimentation humaine est indispensable pour évaluer l'utilité thérapeutique réelle d'une méthode mise au point chez l'animal.

([4])

La production d'animaux par clonage

Clone et clonage : de quoi s'agit-il ?

Un clone est un ensemble d'entités génétiquement identiques. Il peut s'agir de cellules ou d'êtres vivants complexes. Depuis la naissance de la bre-

bis Dolly, on applique aussi le terme de clone à un animal obtenu au laboratoire par le transfert d'un noyau dans un ovule privé de son propre noyau.

Le terme de clonage s'applique à différentes techniques visant à obtenir un clone.

([32])

Les vrais jumeaux sont-ils des clones ?

Un clone est un être vivant possédant la même information génétique que l'individu dont il est issu. Les vrais jumeaux sont donc des clones de l'em-

bryon qui leur a donné naissance, en se scindant naturellement dans les premiers jours de son développement. Il est possible de produire artificiellement des jumeaux en scindant un embryon produit par fécondation in vitro. Cette opération est réalisée couramment dans les centres de recherche pour les animaux d'élevage, mais elle est interdite chez l'homme.

[[11] p. 14]

Qu'est-ce que le clonage reproductif ?

Le clonage reproductif désigne le procédé visant à obtenir des animaux sans passer par la reproduction sexuée. Le procédé utilise le transfert d'un noyau dans un ovule privé de son propre noyau.

Initialement, la technique consistait à fusionner une cellule embryonnaire prélevée dans un embryon de trois ou quatre jours et un gamète femelle non fécondé (appelé ovocyte ou ovule) privé de son noyau. La cellule recomposée résultant de cette fusion est totipotente et produit un embryon. Celui-ci est ensuite transféré dans l'utérus d'une mère porteuse de la même espèce et la grossesse suit un cours normal. La technique est utilisée depuis le milieu des années 1980 pour les animaux d'élevage, 6 à 10 % des embryons reconstitués aboutissant à une naissance. La technique a été étendue aux singes en 1997.

Une technique plus récente permet de cloner un animal adulte en partant d'une cellule différenciée prélevée chez l'individu à cloner, à la place d'une cellule embryonnaire. La technique n'est au point que chez quelques espèces (la brebis Dolly par exemple), et le taux de succès est très bas (environ 2 % de naissances dans le meilleur des cas).

[[11] p. 14, [13], [16]]

Depuis quand le clonage reproductif est-il étudié ?

Les premiers essais de clo-

nage reproductif chez les animaux remontent à la fin des années 1930. Les premiers succès ont été obtenus chez la grenouille dans les années 1950. La mise au point du clonage reproductif chez les mammifères a été très difficile. Le premier mammifère cloné est Dolly, en 1997.

La mise au point des techniques de clonage reproductif permet l'étude des mécanismes de différenciation cellulaire. Les scientifiques pensent que ces recherches peuvent aussi aider à comprendre les mécanismes de formation des cancers.

Plus récemment, les scientifiques ont vu dans le clonage reproductif un moyen de multiplier des animaux ayant des caractéristiques exceptionnelles, ou de sauvegarder des espèces en voie de disparition.

[[11] pp. 20-27, [16]]

Le clonage reproductif permettra-t-il de ressusciter des espèces disparues ?

La possibilité de cloner un animal empaillé a été évoquée dès l'annonce de la création de la brebis Dolly. Ceci est pour l'instant de la pure science fiction. Il faut tout d'abord étendre la technique à d'autres espèces. Mais il faut surtout disposer d'une mère porteuse de la même espèce ou d'une espèce très proche. Et, enfin, il faut cloner des individus des deux sexes !

[[3]]

Clonage reproductif, animaux génétiquement modifiés : quel lien ?

Le clonage reproductif est une technique très lourde. Son emploi se justifie pour la « création » d'animaux qui ne peuvent plus être produits par reproduction sexuée (dernier représentant d'une espèce), et surtout pour la fabrication des animaux génétiquement modifiés (appelés aussi transgéniques) qu'elle simplifie beaucoup. La procédure comporte deux temps. Un gène étranger (ou transgène) est introduit

dans des cellules en culture, puis les cellules transformées (ayant incorporé le transgène) sont utilisées pour la fabrication d'un clone par transfert de noyau.

Cette méthode produit des animaux dont toutes les cellules (y compris les cellules reproductrices) sont génétiquement modifiées. Leur descendance, obtenue par une reproduction sexuée normale, possède de ce fait le même transgène que celui inséré dans le génome de ses parents.

[[13], [16]]

A quoi les animaux génétiquement modifiés sont-ils utiles ?

Il existe actuellement trois grands types d'usage :

- La recherche médicale : production d'animaux transgéniques pouvant servir de modèle pour la recherche sur les maladies humaines,
- La production de molécules à usage thérapeutique,
- La production d'organes humanisés par des animaux (surtout le porc) dotés artificiellement d'un système immunitaire similaire à celui de l'homme afin de pouvoir les transplanter chez l'homme sans risque de rejet.

Ces applications n'en sont qu'aux premiers stades du processus qui aboutira, peut-être, à une production industrielle.

[[11] pp. 21-26]

Quelles sont les différentes façons d'obtenir des clones ?

Il est possible d'obtenir des clones grâce aux techniques de clonage par transfert de noyau (décrites à propos du clonage reproductif animal) mais aussi à partir d'une seule cellule (un gamète femelle non fécondé) : c'est la parthénogenèse. Les scientifiques savent déclencher artificiellement un développement parthénogénétique chez certains mammifères. L'embryon, qui a le même génome que sa mère, ne se développe pas au-delà de quelques jours. Les premiers succès

datent des années 1940, avec le lapin. Mais personne n'a obtenu, jusqu'ici, de foetus viable.

Ces travaux avaient pour but de comprendre le déclenchement du développement embryonnaire. Certains y voient maintenant, en plus, une source

de cellules souches embryonnaires.

([36], [43])

Est-ce que l'on clone les plantes ?

Le clonage est un mode de multiplication naturel pour les plantes. Il est uti-

lisé massivement en arboriculture et pour les plantes d'ornement.

([9])

L'utilisation des cellules souches en médecine

Qu'appelle-t-on la thérapie cellulaire ?

La thérapie cellulaire consiste à utiliser des cellules souches pour remplacer des tissus lésés. En effet, de nombreuses maladies résultent de la destruction d'un tissu ou d'un mauvais fonctionnement de certaines cellules. Les transplantations d'organes ou les greffes de tissu ne permettent de traiter que certains cas et la thérapie cellulaire pourrait couvrir d'autres domaines thérapeutiques.

Le développement récent des connaissances sur les cellules souches pourrait déboucher dans plusieurs années sur un élargissement des possibilités de la thérapie cellulaire, encore limitées aujourd'hui.

([12])

Quelles sont les thérapies cellulaires utilisées actuellement en médecine ?

Le plus ancien traitement utilisant des cellules souches est la transplantation de moelle osseuse. Il est utilisé de façon routinière depuis les années 1970 pour les maladies du sang et du système immunitaire. L'autre traitement existant est la greffe de peau, pour les grands brûlés par exemple. Dans les deux cas, le traitement exploite la présence de cellules souches adultes dans le tissu utilisé pour la greffe.

([11] pp. 32-34, [21] p. 43)

Comment se pratique une greffe des cellules souches du sang ?

La technique la plus utilisée reste la

greffe de moelle osseuse, mais les médecins ont de plus en plus souvent recours à des cellules souches extraites du sang d'un adulte ou, depuis une dizaine d'années, du sang de cordon ombilical. Pour pouvoir extraire en quantité suffisante les cellules souches présentes dans le sang, il faut au préalable administrer au donneur un produit qui stimule leur multiplication. La réussite de la greffe nécessite l'administration au receveur de médicaments immunodépresseurs (qui diminuent la réponse du système immunitaire, donc le risque de rejet de la greffe). L'inconvénient de ces médicaments est de rendre le receveur très sensible aux agents infectieux.

([6] pp. 35-36, [11] pp. 32-33)

Existe-t-il des contraintes biologiques limitant le recours à la thérapie cellulaire ?

Pour réussir, la thérapie cellulaire nécessite que le donneur et le receveur aient des génomes les plus semblables possibles. Il faut au minimum que le donneur et le receveur aient les mêmes groupes tissulaires (qui jouent, pour les greffes, le même rôle que les groupes sanguins dans les transfusions). Il y a une chance sur quatre pour que deux frères aient les mêmes groupes tissulaires. Mais, même ainsi, une greffe de cellules souches du sang entre frères déclenche une réaction de rejet dans 30 à 40 % des cas et elle est mortelle dans 10 % des cas. En revanche, les cellules prélevées dans le sang du cordon ombilical déclenchent rarement un rejet de greffe violent.

Certains traitements permettent de diminuer les défenses immunitaires du receveur. Ceci facilite les greffes mais, en contre-partie, la personne traitée devient très sensible à toutes les infections. Les seules greffes ne posant pas problème de rejet sont celles où sont administrées au receveur ses propres cellules souches, par exemple pour les greffes de peau ou certaines greffes de moelle osseuse (dans le cadre d'un traitement anticancéreux drastique : la moelle - non touchée par la maladie - est prélevée avant le traitement, conservée par congélation, puis réinjectée).

([11] p. 33)

Quel rapport entre thérapie génique, manipulation génétique, OGM et clonage ?

La manipulation génétique est une technique permettant de supprimer un ou plusieurs gènes d'un génome ou, à l'inverse, d'insérer un ou des gènes étrangers dans un génome. L'OGM (organisme génétiquement modifié) est le résultat de ces manipulations génétiques. La thérapie génique est l'utilisation des manipulations génétiques de cellules humaines dans le but de traiter une maladie.

([21] p. 99)

Qu'est-ce que le clonage thérapeutique ?

Le clonage thérapeutique a pour objet la production de cellules souches embryonnaires ayant le même génome que l'individu cloné. Son intérêt majeur serait de permettre une thérapie cellu-

laire ultérieure sans risquer un rejet de greffe. Pour atteindre cet objectif (identité des génomes évitant le rejet de greffe), l'embryon à partir duquel seront obtenues les cellules souches ne peut être créé qu'à partir d'une cellule différenciée prélevée chez l'individu à qui est destinée la greffe. Celle-ci est fusionnée avec une cellule reproductrice femelle non fécondée privée de son noyau. Au bout de cinq à sept jours, on extrait de l'embryon des cellules souches embryonnaires ayant exactement le même génome que l'individu qui a donné la cellule différenciée. Dans les pays où cette technique est autorisée, l'embryon humain doit être détruit au plus tard au quatorzième jour. Il n'est jamais transféré dans une mère porteuse.

[(13)]

Quels sont les obstacles techniques à l'utilisation des cellules souches en médecine ?

On ne sait pas aujourd'hui réaliser cette opération sur les animaux. Sauf pour ce qui concerne les greffes de moelle osseuse et de peau, de nombreuses années de recherche sont encore nécessaires avant que les solutions soient au point chez l'homme.

Il existe deux obstacles majeurs :

- Les cellules souches ne sont pas utiles en tant que telles, quelle que soit leur origine. Elles servent à produire de grandes quantités de cellules dont le type correspond au tissu à restaurer. Orienter la différenciation des cellules

souches et contrôler leur multiplication une fois qu'elles sont administrées à un patient sont des opérations très difficiles, non maîtrisées actuellement.

- Les cellules injectées, sauf cas exceptionnels, sont très rapidement éliminées : elles sont rejetées par le système immunitaire du receveur. La seule façon naturelle d'éviter ce rejet est de prélever les cellules souches chez le receveur et de les multiplier avant de les lui réinjecter.

[(21] Executive summary 5)

Quels résultats produit l'utilisation des cellules souches chez les animaux ?

Les essais ont eu lieu jusqu'ici chez la souris. La majorité d'entre eux porte sur les maladies auto-immunes (arthrite, diabète, etc.), la dégénérescence du système nerveux et la réparation du cœur après un infarctus. Dans tous les cas, les chercheurs ont obtenu des résultats prometteurs, mais dans des conditions de laboratoire très particulières qui ne sont pas directement applicables à l'homme.

Par exemple, l'injection de cellules souches dans le cœur immédiatement après un infarctus permet une restauration du muscle cardiaque chez la souris. Mais un traitement équivalent chez l'homme, en imaginant que tous les autres problèmes soient résolus, nécessiterait d'injecter des millions de cellules préparées au préalable à partir des cellules souches du patient. Ce n'est pas compatible avec la brutalité

d'un infarctus et l'urgence du traitement.

[(21] p. 91)

Quels sont les risques pour la santé de greffe de cellules souches ?

Les principaux risques envisageables sont :

- Rejet des cellules greffées : comme pour toute greffe, les cellules souches peuvent être rejetées par le système immunitaire du receveur. La façon la plus efficace d'éviter ce rejet est d'utiliser les cellules souches du patient : multiplication de ses propres cellules souches adultes ou clonage thérapeutique. Mais, en dehors du cas des greffes de peau et de moelle osseuse, aucune de ces techniques n'est opérationnelle actuellement.

- Déclenchement d'un cancer : les fortes similitudes entre cellules souches et cellules cancéreuses font craindre que les cellules souches puissent déclencher un cancer chez le receveur si leur multiplication n'est pas strictement contrôlée. Ceci est envisageable car les cellules souches placées dans un environnement tissulaire qui n'est pas le leur peuvent rester indifférenciées et former une tumeur.

- Transmission d'agents infectieux : comme pour toutes les greffes et les transfusions, il faut s'assurer que le donneur n'est pas porteur d'agents infectieux.

[(11] pp. 62-63,

[21] p. 54, p. 94, Appendix A-15)

L'assistance médicale à la procréation

Qu'est-ce que l'assistance médicale à la procréation ?

Un couple sur six est atteint d'infertilité (difficulté ou incapacité à concevoir un enfant). L'assistance médicale à la procréation a pour but d'y remédier. Plusieurs techniques

sont utilisées :

- L'insémination artificielle consiste à introduire le sperme d'un donneur dans les voies génitales de la femme. Elle est utilisée en cas d'infertilité d'origine masculine (à condition que le sperme contienne au moins cinq millions de spermatozoïdes par millilitre). On dis-

tingue l'insémination artificielle conjugale et l'insémination artificielle avec donneur. L'insémination artificielle est à l'origine de 0,5 % des naissances en France.

- La fécondation in vitro consiste, après avoir stimulé par des hormones la production d'ovules, à reproduire en labo-

ratoire les premières étapes des processus de fécondation et de développement embryonnaire. Elle ne peut être réalisée que dans des centres agréés par le ministère de la santé. En France, 30 000 couples environ ont recours chaque année à la fécondation in vitro et 1,3 % des naissances en sont issues. Ce taux dépasse 2 % dans les pays scandinaves.

- La stimulation de l'ovulation par un traitement hormonal est utilisée pour faciliter une procréation « naturelle », sans autre intervention médicale. Elle ne fait pas l'objet d'un suivi précis car elle n'entre pas actuellement dans un cadre réglementaire spécifique. Elle concerne de 50 000 à 100 000 femmes par an en France.

([5], [6] p. 88, [19], [34])

Quelles sont les grandes étapes d'une fécondation in vitro ?

La première étape consiste à stimuler, par l'administration de traitements hormonaux à la femme, la production et la maturation d'ovules prêts à être fécondés, qui sont alors prélevés par ponction.

Après avoir été prélevé chez la mère, l'ovule est fécondé au laboratoire, avec les spermatozoïdes du père. Deux techniques de fécondation peuvent être utilisées (fécondation conventionnelle ou micro-injection du spermatozoïde). En moyenne, les trois quarts seulement des ovules fécondés se développent pour devenir des embryons de quatre cellules, que l'on peut implanter dans l'utérus de la mère deux jours après la ponction des ovules. Un tiers des implantations échoue. C'est pourquoi, en France, les médecins tentent la fécondation de tous les ovules obtenus. L'implantation d'un embryon produit au laboratoire ne conduit pas toujours au développement d'une grossesse. Pour cette raison, les médecins transfèrent plusieurs embryons à chaque tentative. Afin d'éviter les grossesses multiples, on conseille aujourd'hui de ne pas transférer plus de deux embryons,

tout en congelant les autres.

L'ensemble des opérations mène à la naissance d'au moins un enfant dans un peu plus d'un cas sur cinq. C'est un taux de succès voisin de celui de la fécondation naturelle.

([34])

Quels sont les risques pour la santé de l'assistance médicale à la procréation ?

Les risques sont liés au traitement hormonal et aux grossesses multiples :

- Le traitement hormonal peut provoquer des troubles liés à l'hyperstimulation des ovaires. Ils peuvent aller jusqu'à mettre en danger la vie de la mère (kystes ovariens, diminution importante du volume de sang, etc.).

- Le traitement hormonal est aussi très souvent à l'origine de grossesses multiples auxquelles sont associées, surtout dans le cas des triplés, de problèmes médicaux graves (grande prématurité plus fréquente) et des difficultés familiales. Ceci peut conduire les médecins à éliminer en cours de grossesse un ou plusieurs embryons sans interrompre le développement des autres. Cette intervention nécessite au préalable l'accord écrit de la mère.

([1], [6] pp. 87-88)

Qu'appelle-t-on embryon "surnuméraire" et embryon "orphelin" ?

La fécondation in vitro aboutit à une naissance dans un peu plus d'un cas sur cinq. C'est pourquoi les médecins multiplient les fécondations et congèlent une partie des embryons ainsi produits. Ces embryons pourront être ainsi utilisés, si nécessaire, pour une seconde tentative de transfert. Les embryons congelés dans cette perspective (environ 30 000 embryons chaque année en France) sont appelés « surnuméraires ». Une partie de ces embryons « surnuméraires » ne seront jamais transférés dans un utérus maternel (par exemple parce que la première tentative d'im-

plantation aura mené à une naissance) : ces embryons sont dits « orphelins ».

([37])

Qui est responsable des embryons "surnuméraires" ?

La loi du 29 juillet 1994 avait prévu que les embryons « orphelins » existant à la date de sa promulgation devaient être détruits si leur durée de conservation était au moins égale à cinq ans et si les parents donnaient leur accord. Mais rien n'est dit sur le sort des embryons produits et conservés après sa promulgation.

Le projet de loi du 20 juin 2001 relatif à la bioéthique, qui doit être soumis au vote du Parlement, prévoit que les parents seront interrogés tous les ans sur leur souhait concernant le sort des embryons congelés « surnuméraires ».

Plusieurs cas sont possibles :

- Conservation des embryons en vue d'une grossesse ultérieure.

- Don à un autre couple en vue d'une grossesse.

- Don à la recherche.

- Destruction de l'embryon.

L'embryon est détruit au bout de cinq ans en l'absence de réponse des parents.

Dans l'attente de la révision de la loi du 29 juillet 1994, les embryons sont congelés, même en l'absence d'indications des parents.

([7] pp. 21-22, [24] article L 2141-4)

Quelle est la recherche autour de l'assistance médicale à la procréation ?

Il y a peu de recherche en dehors de celle relative au contrôle hormonal de la stimulation ovarienne et de la mise au point de kits de diagnostic pré-implantatoire (c'est-à-dire avant le transfert des embryons dans l'utérus maternel) pour l'identification de maladies génétiques.

Les scientifiques ont élaboré des hormones synthétiques qui visent à se rapprocher de la physiologie normale, puis

des hormones issues du génie génétique qui reproduisent l'hormone naturelle.

([7] pp. 21-22, pp. 267-268, [38])

Est-il possible de fabriquer un être humain dans une éprouvette ?

Non, l'essentiel du développement nécessite des interactions mère – enfant

complexes qui se déroulent à travers le placenta, dans l'utérus maternel.

Cependant, il est possible d'une part de mener à bien au laboratoire les premiers jours du développement et d'autre part de sauver parfois un grand prématuré à partir de la vingtième semaine. Pour l'instant, les médecins savent donc suppléer à la nature pour

ce qui concerne la fécondation, le début et le fin du développement utérin d'un embryon.

([35])

Cadre législatif et recherches sur l'embryon et les cellules souches

Les recherches sur les embryons animaux et les cellules souches des animaux sont-elles autorisées ?

La recherche fondamentale est autorisée sur les embryons et les cellules souches des animaux. Le clonage reproductif par transfert de noyau, l'extraction et la culture de cellules souches embryonnaires ont été mis au point sur des animaux (animaux d'élevage, souris et singes).

Les recherches sur les embryons humains et les cellules souches humaines sont-elles autorisées en France ?

La recherche sur les embryons humains fait l'objet d'une législation, qui varie suivant les pays. En France, la loi du 29 juillet 1994 permet uniquement les recherches sur les cellules de foetus obtenus à la suite d'une interruption volontaire de grossesse. Le projet de loi relatif à la bioéthique du 20 juin 2001, qui doit être soumis au vote du Parlement, a notamment pour objet d'autoriser les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires sous certaines conditions :

- Les recherches ont une finalité médicale qui ne peut pas être atteinte avec la même efficacité par une autre méthode.
- Les deux membres du couple à l'origine de l'embryon en ont

fait explicitement don à la recherche.

- Les protocoles expérimentaux ont été dûment autorisés par les ministres concernés après avis de l'agence de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaine.

([24])

Dans quels pays les recherches sur les embryons humains et les cellules souches humaines sont-elles autorisées ?

L'état de la législation est très variable même au sein des différents pays européens. L'Union européenne n'a pas de position officielle. La situation en 2001 était la suivante :

- L'Irlande, l'Allemagne, l'Autriche, la Suisse avaient une législation comparable à la loi du 29 juillet 1994 en France ou même plus restrictive puisque plusieurs de ces pays interdisaient la fabrication d'embryons surnuméraires.
- Le Canada, la Suède, la Finlande et l'Espagne autorisaient l'utilisation des embryons surnuméraires pour la recherche médicale.
- Le Royaume-Uni avait la législation la plus permissive puisqu'elle autorisait le clonage thérapeutique.
- Le Japon, les Pays-Bas et la Belgique préparaient des textes comparables au projet de loi français du 20 juin 2001.
- La législation aux Etats-Unis ne concernait que la recherche faite avec des financements publics. Dans ce cadre, les recherches sur les lignées de

cellules souches embryonnaires existantes étaient autorisées mais la fabrication de nouvelles lignées était interdite. La recherche financée sur des fonds privés n'était pas réglementée.

([17] pp. 191-215, [20], [25])

Peut-on dissocier la recherche sur le clonage thérapeutique de celle sur le clonage reproductif ?

Clonage thérapeutique et clonage reproductif reposent sur la même technique : le clonage par transfert de noyau. La différence porte uniquement sur l'usage qui est fait de l'embryon ainsi créé. Dans le cas du clonage thérapeutique, le fait de prélever des cellules souches détruit l'embryon. Dans le cas du clonage reproductif, l'embryon est transféré dans l'utérus d'une mère exactement comme pour une fécondation in vitro.

La dissociation des recherches sur le clonage thérapeutique et le clonage reproductif n'est pas du domaine de la science (absence de distinction au plan technique). L'interdiction du clonage reproductif est du registre de la morale ou de la loi.

([22])

Monde économique et recherches sur l'embryon et les cellules souches

Les recherches sur l'embryon et les cellules souches peuvent-elles déboucher sur des brevets ?

Oui, les résultats de ces recherches sont brevetables et de nombreux brevets ont été déposés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et dans beaucoup d'autres pays. Les procédures mises au point pour produire de grandes quantités de cellules souches embryonnaires et pour le clonage par transfert de noyaux somatiques sont des solutions techniques à un problème technique sur lequel butaient les scientifiques depuis des décennies. Elles correspondent donc totalement à ce qu'on attend d'une invention brevetable. De la même façon, Louis Pasteur a breveté en 1871 un procédé de fabrication de la bière mais aussi une levure de bière.

([18] pp. 11-13)

Une invention peut-elle être brevetable dans un pays et non brevetable dans un autre ?

Les droits concédés par un brevet sont limités au pays où est accordé le bre-

vet. L'harmonisation internationale des conditions d'attribution des brevets n'est que partielle. Les différences sont particulièrement nettes pour les biotechnologies, même au sein de l'Europe : la directive du Parlement européen et du Conseil de l'Union européenne du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques n'est pas appliquée dans certains pays, dont la France.

([18] p. 26, [33], [40])

Combien de brevets sur les cellules souches sont déjà déposés ?

En janvier 2002, les banques de don- nées contenaient plus de 8000 brevets portant sur les cellules souches embryonnaires ou adultes. Le nombre d'inventions est difficile à estimer car une même invention fait souvent l'objet de plusieurs brevets (un dépôt par pays où l'invention est protégée). Par ailleurs, beaucoup d'inventions sont encore confidentielles. Il existe en effet un délai, allant de 18 mois à plusieurs années selon les pays, entre le dépôt

d'une demande de brevet et le moment où elle est rendue publique.

([31])

Les brevets sur les cellules souches embryonnaires humaines gênent-ils la recherche ?

Les seuls obstacles juridiques à la recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires viennent des législations nationales. Dans les pays où ces recherches sont autorisées, les scientifiques travaillent et publient librement leurs résultats. Les lignées de cellules souches embryonnaires nécessaires aux recherches peuvent être obtenues auprès des laboratoires qui en possèdent, à condition de s'engager à respecter certaines règles concernant les éventuelles applications commerciales découlant des résultats des recherches.

([27], [28], [29])

Références

Dans la mesure du possible, *Science & Décision* facilite l'accès aux textes de référence utilisés pour construire ses dossiers. Lorsque ces documents sont en accès libre, un lien hypertexte est établi entre le site de *Science & Décision* et le site d'origine des documents. Lorsque l'accès aux documents est payant, il faut alors s'adresser aux revues concernées. Ceci étant, de nombreux documents sont disponibles dans les bibliothèques universitaires et dans les bibliothèques publiques. Pour savoir dans quelle bibliothèque le document qui vous intéresse est consultable, vous pouvez interroger la base de données SUDOC (système universitaire de documentation) à l'adresse suivante : <http://corail.sudoc.abes.fr/>. Cette base est mise en place par l'agence bibliographique de l'enseignement supérieur (établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de l'enseignement supérieur).

[1] Avis n° 24 sur les réductions embryonnaires et fœtales. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. 24 juin 1991. http://www.ccne-ethique.org/francais/avis/a_024.htm

[2] Michael D. WEST, Calvin B. HARLEY, Catherine M. STRAHL, Michael J. McEACHERN, Jerry SHAY, Woodring E. WRIGHT, Elizabeth H. BLACKBURN, Homayoun VAZIRI. Therapy and diagnosis of conditions related to telomere length and/or telomerase activity. Patent US5645986 A1. Filed 1993, Issued 1997. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=/netahtml/srchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1='5645986'.WKU.&OS=PN/5645986&RS=PN/5645986>

[3] Les méthodes de clonage de la "brebis Dolly" pourraient détenir la clé du progrès pour la conservation de la diversité zoogénétique. L'actualité FAO – Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture. 18 décembre 1997. <http://www.fao.org/NOUVELLE/1997/971209-f.htm>

[4] James A THOMSON. Primate embryonic stem cells. Patent US5843780 A1. Filed 1996, Issued 1998. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=/netahtml/srchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1='5843780'.WKU.&OS=PN/5843780&RS=PN/5843780>

[5] Bilan réglementaire provisoire des centres AMP pour 1997 et 1998. <http://www.assemblee-nat.fr/col-delf/colloques.asp>

[6] M. Alain CLAEYS et M. Claude HURIET. Rapport sur l'application de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Rapports de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. 18 février 1999. Assemblée nationale : n° 1407 (11ème législature) - Sénat : n° 232 (1998-1999). <http://www.assemblee-nat.fr/rap-oechst/bioethique/r1407-01.pdf>

[7] Jean-François THERY, Frédéric SALAT-BAROUX, Christine LE BIHAN-GRAF. Les lois de bioéthique : cinq ans après. Conseil d'Etat. 25 novembre 1999. La Documentation française. ISBN 2.11.004443-8. http://www.ladocfrancaise.gouv.fr/cgi-bin/brp/telestats.cgi?brp_ref=994001756&brp_file=0000.pdf

[8] Corinne ABBADIE. Programme génétique. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.

[9] René NOZERAN. Multiplication végétative. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.

[10] Bruno VARET. Hématopoïèse. © 2000 Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.

[11] Alain CLAEYS, Claude HURIET. Rapport sur le clonage le clonage, la thérapie cellulaire et l'utilisation thérapeutique des cellules embryonnaires. Assemblée nationale : n° 2198 (11ème législature) - Sénat : n° 238 (1999-2000). <http://www.assemblee-nat.fr/rap-oechst/clonage/r2198-1.asp>

[12] Stem cells: a primer. National Institutes of Health. May 2000. <http://www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm>

[13] Elizabeth PENNISI, Gretchen VOGEL. Les chercheurs peinent à transformer l'essai de Dolly. La Recherche, n° 334, septembre 2000, p. 29-40. <http://www.larecherche.fr/arch/00/09>

[14] James A THOMSON. Primate embryonic stem cells. Patent US6200806 B1. Filed 1998, Issued 2001. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=/netahtml/srchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1='6200806'.WKU.&OS=PN/6200806&RS=PN/6200806>

[15] John D. GEARHART, Michael Joseph Shablott. Human embryonic germ cell line and methods of use. Patent US6245566 B1. Filed 1998, Issued 2001. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=/netahtml/srchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1='6245566'.WKU.&OS=PN/6245566&RS=PN/6245566>

[16] Keith Henry Stockman CAMPBELL, Ian WILMUT. Unactivated oocytes as cytoplasm recipients of quiescent and non- quiescent cell nuclei, while maintaining correct ploidy. Patent US6252133 B1. Filed 19970219, Issued 2001. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=/netahtml/srchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1='6252133'.WKU.&OS=PN/6252133&RS=PN/6252133>

[17] Adoption d'un avis sur les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation. Le groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission européenne. Janvier 2001. http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/dp15.pdf

[18] Le brevet vecteur de valorisation et de veille au service de la recherche publique. Ministère de la recherche. Février 2001.

[19] Outi Leena HOVATTA. Commission temporaire sur la génétique humaine et les autres technologies nouvelles en médecine moderne. Audition du 27 mars 2001. http://www.europarl.eu.int/comparl/tempcom/genetics/contributions/contri_hovatta_fr.pdf

[20] Alexander McCALL SMITH, Michel REVEL. L'utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche thérapeutique. Comité international de bioéthique. UNESCO. Avril 2001. http://www.unesco.org/ibc/fr/rapports/embryonne_cib_rapport.pdf

[21] Ruth KIRSCHSTEIN, Lana R. SKIRBOLL. Stem cells: scientific progress and future research directions. Report prepared by the National Institutes of Health. Juin 2001. <http://www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm>

[22] Bush's precautionary principle. BioCentury, The Bernstein Report on BioBusiness. Volume 9, number 28, p. A8. 25 juin 2001. <http://www.biocentury.com/>

[23] Charles THIBAUT, Marie-Claire LEVASSEUR. La reproduction chez les mammifères et l'homme. INRA-Ellipses. 2001. <http://www.inra.fr/Internet/Directions/DIC/EDITIONS/pdf/01451.pdf>

[24] Projet de loi relatif à la bioéthique, n° 3166 déposé le 20 juin 2001. http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/bioethiq/34_010620.htm

[25] Remarks by the President on Stem Cell Research. Office of the Press Secretary. August 9, 2001. <http://www.whitehouse.gov/news/releases/2001/08/20010809-2.html>

[26] Stem cells research Center for science, technology & congress. <http://www.aaas.org/spp/cstc/issues/stemcells.htm>

Références

- [27] NIH Human Embryonic Stem Cell Registry. <http://escr.nih.gov/>
- [28] National Institutes of Health and WiCell Research Institute, Inc., Sign Stem Cell Research Agreement. Wednesday, September 5, 2001. <http://www.nih.gov/news/pr/sep2001/od-05.htm>
- [29] Memorandum of Understanding between WiCell Research Institute, Inc. and Public Health Service. September 5, 2001. <http://www.nih.gov/news/stemcell/WicellMOU.pdf>
- [30] Stephen S. HALL. Adult stem cells. MIT – Technology Review, novembre 2001. <http://www.technologyreview.com/articles/hall1101.asp>
- [31] MicroPatent. <http://www.micropat.com>
- [32] Dictionnaire de la langue française Hachette – 2002.
- [33] Alain CLAEYS. Rapport sur la brevetabilité du vivant. 20 décembre 2001. Assemblée nationale : n° 3502 (11ème législature) - Sénat : n° 160 (2001-2002). <http://www.assemblee-nat.fr/legislatures/11/pdf/rap-oechst/i3502.pdf>
- [34] Fédération nationale des BLEFCO http://amp-chu-besancon.univ-fcomte.fr/blefco/nouvelle_brochure_BLEFCO/brochure0.html
- [35] Basic Embryology Review Program. University of Pennsylvania. <http://www.med.upenn.edu/meded/public/berp/>
- [36] Jose B. CIBELLI, Kathleen A. GRANT, Karen B. CHAPMAN, Kerriane CUNNIFF, Travis WORST, Heather L. GREEN, Stephen J. WALKER, Philip H. GUTIN, Lucy VILNER, Viviane TABAR, Tanja DOMINKO, Jeff KANE, Peter J. WETTSTEIN, Robert P. LANZA, Lorenz STUDER, Kent E. VRANA, and Michael D. WEST. Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science*, 295, 1er février 2002, p. 819. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/295/5556/779a>
- [37] Caractéristiques des cycles de ponction à l'origine des embryons décongelés. FIVNAT 2000. <http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/es37tab2.htm>
- [38] Code de la santé publique. (Partie Réglementaire - Décrets en Conseil d'Etat). Section 2 : Etudes menées sur des embryons in vitro. <http://www.legifrance.gouv.fr/citoyen/code03.ow?heure2=031642132371&h0=CSANPUBR.rcv&h1=2&h3=4>
- [39] Taeyoung SHIN, Duane KRAEMER, Jane PRYOR, Ling LIU, James RUGILA, Lisa HOWE, Sandra BUCK, Keith MURPHY, Leslie LYONS, Mark WESTHUSIN. Cell biology: A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature AOP*, Published online: 14 February 2002; DOI: 10.1038/nature723. http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nature/journal/vaop/ncurrent/abs/nature723_fs.html&dynoptions=doi1014033757
- [40] Projet de loi relatif à la protection des inventions biotechnologiques. http://www.legifrance.gouv.fr/html/actualite/actualite_legislative/prepa/exp_biotechpro.htm
- [41] Inside the Cell. National Institutes of Health. http://www.nigms.nih.gov/news/science_ed/life.html

[42] Patrick CHESNE, Pierre G. ADENOT, Céline VIGLIETTA, Michel BARATTE, Laurent BOULANGER, Jean-Paul RENARD. Cloned rabbits produced by nuclear transfert from adult somatic cells. Nature Biotechnology, 20, April 2002, 366-369; DOI: 10.1038/nbt0402-366. <http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nbt/journal/v20/n4/full/nbt0402-366.html>

[43] Nicole LE DOUARIN. Des chimères, des clones et des gènes. Editions Odile Jacob. Octobre 2000.

Science & Décision

Unité mixte de service n°2293



contact@science-decision.net

Science & Décision - clo INFOBIOGEN - 523 place des terrasses - Immeuble Evry II - 91000 Evry
Tél : 01 60 87 37 23 - Fax : 01 60 87 37 99 - <http://www.science-decision.net>

Directeur de la publication : Alain Hénaut • **Directrice de la rédaction** : Florence Javoy
Conception et réalisation : Times Square Communication