

L'essor de l'édition du génome

Le génie génétique chez les animaux



Éditeur

Alliance suisse pour une agriculture sans génie génétique ASGG
et Protection Suisse des Animaux PSA

L'essor de l'édition du génome

Le génie génétique chez les animaux

Introduction	3
Animaux de laboratoire	7
Animaux de rente	25
Poissons de consommation	35
Animaux de compagnie et de sport	41
Protection de la nature	47
Xénogreffe	57
Chimères animal-humain	63
Gene pharming	69
Résumé et conclusion	75
Glossaire	80

Introduction

Cela fait désormais 40 ans qu'un vertébré a été modifié pour la première fois par génie génétique. Depuis, des millions d'autres ont suivi – que ce soit comme source potentielle de nourriture dans la sélection de poissons et d'animaux de rente, comme modèles animaux de maladies pour la recherche biomédicale, comme possibles donneurs d'organes dans la xénogreffe ou comme bioréacteurs pour la production de médicaments. Mais le bilan de 40 ans de génie génétique est jusqu'à présent bien maigre par rapport aux promesses; les succès sont souvent restés modestes, voire inexistantes.

La découverte des ● ciseaux génétiques CRISPR/Cas a donné un nouvel élan aux applications biotechnologiques chez les animaux. Par rapport au ● génie génétique classique (GGC), ce nouvel outil rend la création de ● vertébrés génétiquement modifiés (GM) moins chère, plus facile, rapide et ciblée. Le multiplexing – la modification simultanée de plusieurs gènes – devient également possible. Les ● nouvelles techniques de génie génétique (NTGG) suscitent l'enthousiasme des milieux scientifiques de la recherche et de l'industrie, on parle de percée et d'un boom. Les animaux issus des NTGG (processus également appelé ci-après ● «édition génomique») devraient, selon leurs promoteurs, permettre de tenir les promesses du passé.

Pourquoi les projets de recherche avec des animaux GM n'ont-ils souvent pas abouti? L'édition du génome avec CRISPR changera-t-elle quelque chose à l'avenir? Quels sont les risques et les effets secondaires de ces nouveaux outils? Et que représente la nouvelle vague d'animaux GM pour l'environnement, les consommateurs et les animaux eux-mêmes? Ces questions détermineront les débats politiques et sociaux à venir, au cours desquels seront négociées les lignes directrices éthiques et juridiques pour l'utilisation d'animaux GM. Le présent rapport se propose donc d'expliquer ces aspects et d'y répondre du point de vue de la protection des animaux, de l'environnement et des consommateurs. Outre la présentation des tendances mondiales, il s'agit également de mettre en lumière ce qui se passe en Suisse. Qu'est-ce qui est autorisé, qu'est-ce qui est interdit, y a-t-il des lacunes dans la législation? Où faut-il poser de nouveaux jalons en matière d'éthique?

● Cf. glossaire p.80

1 Kawall K 2019 New possibilities on the horizon: Genome editing makes the whole genome accessible for changes. *Frontiers in Plant Sciences* 10: 525

2 Monroe JG , Srikant T et al. 2022 Mutation bias reflects natural selection in *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 602: 101-105

Animaux de laboratoire → p. 7

Le nombre d'animaux GM utilisés dans des expériences augmente depuis des années en Suisse. Parallèlement, les spécialistes sont de plus en plus sceptiques quant à l'utilité de ces animaux, car ils sont de plus en plus perçus comme l'une des causes du manque d'innovation dans le développement de médicaments. Le nouvel outil CRISPR rend la production de ces animaux plus rapide, plus simple et moins chère, mais conduit-il aussi à de «meilleurs» modèles? Cette technique réduit-elle réellement le nombre d'animaux «excédentaires» utilisés? Les craintes qu'elle augmente plutôt le nombre de singes et de cochons utilisés dans les expériences se vérifient-elles?

Animaux de rente → p. 25

Depuis 35 ans, des éleveurs travaillent à la mise au point de bovins, de chèvres, de moutons, de cochons et de volailles génétiquement modifiés pour le marché. Jusqu'à présent, le succès est très modeste. Seul le cochon *GalSafe* de l'entreprise Revivacor, autorisé fin 2020 aux États-Unis, est devenu commercialisable. Mais cela pourrait changer grâce aux possibilités offertes par l'édition génomique. Plusieurs dizaines de projets d'animaux GM ont été lancés au cours des cinq dernières années. Rendent-ils la production animale plus durable, assureront-ils une plus grande sécurité alimentaire et amélioreront-ils le bien-être des animaux, comme le prônent souvent les chercheurs impliqués? De quels effets secondaires ces animaux souffrent-ils du fait de ces interventions? Comment faut-il évaluer les projets qui visent à améliorer le bien-être des animaux? Les brevets sur les gènes édités augmentent-ils la domination des groupes industriels actifs dans l'élevage? Y aura-t-il à l'avenir des animaux CRISPR *made in Switzerland*, ou les œufs, la laine, la viande ou les produits génétiques (spermatozoïdes, œufs, embryons) d'animaux issus des NTGG provenant de l'étranger vont-ils arriver sur notre marché local «par la petite porte»?

Poissons de consommation → p. 35

Comme pour les animaux de rente agricoles, le génie génétique est resté jusqu'à présent largement sans succès pour les poissons. Seul le saumon à croissance rapide de l'entreprise Aquabounty a réussi à être commercialisé – au Canada et aux États-Unis. Mais le secteur espère désormais percer grâce à CRISPR. Qu'il s'agisse de thon, de perches, de truites, de saumons ou de poissons-chats, les chercheurs travaillent à l'établissement d'animaux modifiés par édition du génome dans l'aquaculture pour au moins treize espèces.

Dans le domaine de la pisciculture également, la question se pose de savoir quel est l'impact de l'utilisation de la technologie sur le bien-être et l'intégrité des animaux, et ce que cela pourrait signifier s'ils s'échappaient des aquacultures pour se disséminer dans les eaux libres. Faut-il s'attendre à ce que des produits fabriqués à partir de poissons GM se retrouvent également dans nos assiettes via des importations? En Suisse, 98% des poissons consommés proviennent de l'étranger.

Animaux de compagnie → p. 41

En ce qui concerne les animaux de compagnie, les variantes génétiquement modifiées n'existent jusqu'à présent que pour les poissons d'ornement. Aux États-Unis, des poissons-zèbres, des barbus de Sumatra, des combattants siamois ou des danios aux couleurs fluorescentes sont disponibles sous la marque *GloFish*. Des poissons lumineux seraient également commercialisés dans cer-

tains pays d'Asie. Avec l'édition génomique, d'autres animaux pourraient suivre. Outre de nouvelles espèces de poissons d'ornement, les éleveurs d'animaux de compagnie s'intéressent également aux chats, aux chiens et aux cochons domestiques. Comment faut-il évaluer ces développements du point de vue de la protection des animaux? Peut-on s'attendre à ce que ces espèces issues des NTGG soient également mises sur le marché en Europe?

Protection de la nature → p. 47

Les ciseaux génétiques ayant permis de mettre en œuvre la technique du forçage génétique (*gene drive* en anglais), l'utilisation du génie génétique chez les animaux sauvages pourrait devenir une réalité à l'avenir. En 2018, un vertébré – une souris – a été équipé pour la première fois d'un forçage génétique. Ce n'est peut-être qu'un début. Outre les souris sauvages, les rats, les écureuils gris, les hermines, les grenouilles et les salamandres sont également dans le collimateur. Selon l'idée des promoteurs, ils devraient un jour être utilisés dans les domaines de la santé publique et de la protection de la nature et des espèces. Mais quels sont les risques pour les animaux et l'environnement, et qu'en pensent les éthiciens? Comment les animaux issus du forçage génétique seront-ils réglementés par la loi?

Xénogreffe → p. 57

Pendant longtemps, la xénogreffe (ou xénotransplantation) a été considérée comme un échec. Avec CRISPR, ce domaine connaît une renaissance. Ce nouvel outil pourrait donner vie à des cochons modifiés à plusieurs reprises et exempts de virus, qui fourniraient des organes bien tolérés. Des essais sur des singes sont en cours depuis longtemps et des greffes d'organes porcins viennent d'être testées pour la première fois sur des humains. Les pays leaders sont les États-Unis et la Chine. En Europe, la Suisse occupe une position de pointe en matière de recherche. Faut-il un nouveau débat sur les avantages et les risques de la xénogreffe?

Chimères animal-humain → p. 63

Grâce à CRISPR, il devrait être possible à l'avenir d'élever des cochons capables de produire des organes humains. Seule une poignée de chercheurs dans le monde travaille au développement de telles chimères porc-humain. On ne sait pas s'ils contribueront à la percée de la complémentation des blastocystes – c'est le nom de ce nouveau domaine. Ce qui est sûr, c'est qu'on repousse déjà les limites éthiques: en 2019, des chercheurs japonais ont obtenu pour la première fois au monde le feu vert pour porter à terme des chimères porc-humain et les maintenir ainsi en vie. Qu'en pensent les éthiciens? Les chimères animal-humain sont-elles autorisées dans notre pays?

Gene pharming → p. 69

Dans le domaine du *molecular pharming* ou *biopharming*, des chercheurs travaillent à modifier génétiquement des vaches, des poules, des chèvres et des lapins de manière qu'ils fonctionnent comme des bioréacteurs vivants, produisant des médicaments dans le lait, le sang ou les œufs. Que sait-on de l'élevage des «animaux bioréacteurs» ou de la production de médicaments dans des levures recombinantes? La culture cellulaire n'est-elle pas depuis longtemps une alternative bien établie et à privilégier, par rapport aux bioréacteurs animaux?

Le clonage

Le clonage joue un rôle important dans la production d'animaux génétiquement modifiés. Il est aussi devenu un commerce. Plus d'une douzaine d'entreprises dans le monde proposent des services de clonage de plusieurs espèces. Mais cette pratique est-elle éthiquement acceptable? L'efficacité de la technique s'est-elle améliorée? Dans quelle mesure les animaux souffrent-ils des effets secondaires? Qu'est-ce qui est autorisé?



Animaux de laboratoire

Le nombre d'expérimentations animales sur des animaux génétiquement modifiés (AGM)¹ et la fréquence d'utilisation d'AGM dans la recherche augmentent rapidement dans le monde entier. Les nouvelles technologies, telles que CRISPR/Cas, qui facilitent considérablement l'inactivation ciblée de gènes (knock-out) ou l'insertion ciblée d'un nouvel ADN synthétique (knock-in), contribuent à cette évolution. Ces méthodes d'édition du génome ont été fortement développées au cours des dernières années, de sorte qu'il est par exemple possible de produire en quelques semaines un modèle de souris souhaité. Il faut toutefois tenir compte du fait que, si ces méthodes permettent de développer environ 50 % des embryons, seuls 10 à 40 % d'entre eux présentent le knock-out voulu². La production d'animaux knock-in est plus difficile et présente un taux de réussite encore plus faible. Néanmoins, le nombre de souris et de rats modifiés avec CRISPR/Cas utilisés dans la recherche fondamentale devrait continuer à augmenter.

Ces nouvelles technologies d'édition du génome, considérées ici comme du génie génétique selon la définition du droit de la protection des animaux, peuvent être utilisées en Suisse par toute personne qui respecte les dispositions de protection des animaux (LPA, OPAn), l'Ordonnance de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) sur l'expérimentation animale, ainsi que l'Ordonnance du DFI sur les formations en matière de protection des animaux (OPFAn). Pour l'élevage, la détention et l'utilisation d'AGM, une autorisation cantonale est nécessaire (art. 11 LPA). Pour les méthodes reconnues, elle est délivrée sous forme simplifiée en tant qu'autorisation pour une animalerie d'expérience (art. 122 et 142 OPAn)³. Certaines conditions relatives au personnel (art. 114 et suivants, art. 197 OPAn) sont nécessaires, mais aucune formation préalable en médecine vétérinaire ou biomédicale n'est exigée. La formation dispensée dans le cadre de cours sur la science des animaux de laboratoire est suffisante. En principe, les animaleries autorisées en Suisse remplissent ces conditions et les chercheurs peuvent donc produire des AGM sous la direction et la responsabilité de professionnels compétents; il existe pour cela une obligation de documentation. Si des mutants présentant un phénotype invalidant sont élevés, détenus ou commercialisés, les prescriptions sont un peu plus strictes et certains paramètres et données d'effectifs doivent être documentés dans un enregistrement de la caractérisation de la contrainte (art. 124 OPAn). La LPA (art. 3) emploie le mot «contrainte» (*strain* en anglais) dans le sens de douleurs, maux ou dommages causés à l'animal, ou «lorsqu'il est mis dans un état d'anxiété ou avili, lorsqu'on lui fait subir des interventions modifiant profondément son phénotype ou ses capacités, ou encore lorsqu'il est instrumentalisé de manière excessive». Pour les mutants avec un phénotype invalidant, des mesures de réduction de la contrainte sont exigées (art. 125 OPAn) et il existe une obligation de notification à l'autorité cantonale pour les lignées présentant ce type de phénotype invalidant (art. 126 OPAn). L'évaluation de la contrainte admissible sur une lignée doit faire l'objet d'une pesée des intérêts⁴. Cette atteinte et d'autres atteintes au bien-être des animaux sont évaluées par les commissions cantonales pour les expériences sur les animaux, qui décident ensuite de l'admissibilité et de l'étendue du maintien de la lignée ou de la souche (art. 127 OPAn). Il faut toutefois partir du principe qu'ici aussi, les autorités compétentes ne rendent pratiquement jamais de décisions négatives (cf. note de bas de page 53); le cas échéant, l'acceptation est assortie de charges. Aucune interdiction de produire des OGM n'a encore eu lieu dans ce cadre. D'autres obligations relatives à l'élevage, à la détention et à l'utilisation

Même si les nouveaux procédés de génie génétique facilitent la production d'animaux génétiquement modifiés, ils restent contraignants pour les animaux et ne réduisent pas non plus le nombre d'animaux de laboratoire utilisés. Au contraire: le nombre d'expériences avec des animaux gravement atteints augmente, et celui des animaux superflus reste très élevé (des millions d'animaux par an).

des AGM sont mentionnées plus loin dans la partie consacrée aux bases légales, en particulier dans les paragraphes relatifs à l'Ordonnance sur l'expérimentation animale (page 19). Les prescriptions de la Loi sur le génie génétique (LGG) et de l'Ordonnance sur l'utilisation confinée (OUC) sont examinées dans le cadre de l'octroi des autorisations.

L'exemple publié de singes clonés et édités avec CRISPR/Cas en Chine (2019)⁶ a montré à quel point la procédure est coûteuse et contraignante pour les animaux concernés et combien le «rendement de l'élevage» est en réalité faible. Ces expériences sur les animaux et ces manipulations génétiques ont permis de modifier le biorythme circadien des singes de Java afin d'en étudier les perturbations et leurs effets sur la santé humaine. Chez l'homme, ces effets sont liés aux troubles du sommeil, mais aussi au cancer, à la dépression et au diabète. Pour la procédure, on a utilisé un singe donneur déjà édité génétiquement qui présentait les symptômes souhaités⁶. Des cellules dites «donneuses» ont été prélevées sur la hanche du singe donneur et implantées dans des ovules d'une femelle macaque⁷ superovulatrice par la méthode SCNT⁸. De cette manière, 325 embryons SCNT ont été développés et transférés dans 65 femelles. Il en a résulté 16 gestations et 5 petits singes nés vivants, qui ont été élevés à la main⁹.

Les techniques de clonage et de CRISPR/Cas sont souvent utilisées en combinaison; les deux méthodes ne font pas l'objet de discussions, c'est pourquoi un exemple étranger a été cité ici.

Une autre tendance en matière de génie génétique est la multiplication des dépôts de brevets sur des AGM d'expérience vivants. Ces brevets sont de plus en plus fréquents ces derniers temps. En Europe, il existe déjà plus de 1500 brevets sur des animaux, dont certains sur des chimpanzés GM. L'obtention de brevets est économiquement intéressante, c'est pourquoi il y a de plus en plus d'entreprises qui s'efforcent de les obtenir et investissent des millions dans ce but.¹⁰

L'éventail des espèces d'animaux ayant subi des modifications génétiques s'élargit chaque année un peu plus. Si, par exemple, ce sont surtout des souris qui ont été génétiquement modifiées par le passé, ce sont aujourd'hui aussi des rats, des singes, des poissons, des lapins, des hamsters, des porcs (y compris des minipigs), des moutons, des chiens, des poules et des amphibiens comme les xénopes.

En Suisse, plus de 450 000 AGM ont été utilisés au total dans l'expérimentation animale entre 2017 et 2019, en premier lieu des souris (97 % des AGM), mais aussi des poissons, des rats, des lapins et des porcs. Les souris GM ont été utilisées à plus de 91 % dans la recherche fondamentale, le plus souvent pour des projets de recherche sur le système immunitaire (environ 40 % des souris GM), mais aussi dans des études et des essais en neurologie et en oncologie.¹¹

La première souris génétiquement modifiée a déjà 40 ans

L'utilisation du génie génétique sur les animaux a débuté il y a presque 40 ans. C'est en 1981 que deux Américains ont mis au point la méthode de micro-injection pour modifier génétiquement une souris.¹² Cette méthode consistait à injecter des gènes étrangers dans des ovules de souris fécondés. Les ovules ainsi modifiés étaient transférés dans l'utérus d'une souris qui portait ensuite les petits. La méthode n'était pas très efficace, puisque le matériel génétique étranger n'a pu être intégré de manière stable dans l'ADN que dans 10 à 20 % des ovules ainsi traités. Mais les jeunes animaux qui se sont développés à partir de ces cellules portaient le gène étranger dans toutes leurs cellules corporelles (y compris les cellules sexuelles) et pouvaient donc à leur tour transmettre les nouvelles caractéristiques.

Aujourd'hui, presque tous les animaux peuvent être modifiés génétiquement. Le rendement de l'élevage est toutefois très faible par rapport à la contrainte subie par les animaux, et le procédé est laborieux.

Tableau 1: Espèces animales génétiquement modifiées pour l'expérimentation animale en Suisse (2017-2019)

Espèce	Type sauvage	Génétiquement modifié
Souris	671 531	441 138
Poissons	138 853	7 003
Rats	222 390	3 491
Lapins	3 113	8
Cochons	11 512	2
Total	1 047 399	451 642

Source: Rapport *Animals in Swiss Science 2017-2019*, 3RCC, 3R-Kompetenzzentrum, www.swiss3rcc.org/fileadmin/user_upload/19_06_Animals_in_Swiss_Science.pdf

Les animaux GM les plus utilisés sont les souris (97 %). La plupart d'entre elles ont été utilisées pour la recherche biologique fondamentale (91 %), par exemple pour des études sur le système immunitaire et nerveux ou dans la recherche sur le cancer.

Tableau 2: Statistique embryons SCNT

Procédure SCNT	N° 1	N° 2	N° 3	Total
Transfert d'embryons génétiquement modifiés	118	148	59	325
Mères porteuses de macaques	23	30	12	65
Gestations	7	4	5	16
Jeunes animaux nés vivants	1	1	3	5

Source: Statistiques SCNT sur les embryons de l'étude *Cloning of a gene-edited macaque monkey by somatic cell nuclear transfer*.⁵

Ces premières souris GM ont reçu un gène d'hormone de croissance de rats et ont ainsi très rapidement doublé de taille. Entretemps, le transfert de gènes s'est fortement développé et de nouvelles technologies¹³ ont permis de grands progrès, dont certains qui servent ou pourraient servir la santé humaine et animale, comme les thérapies géniques contre des maladies héréditaires spécifiques et des cancers, ou encore des procédés pour prévenir ou endiguer des maladies. Des moustiques dotés de gènes contre la fièvre jaune ou des vaccins contre l'hépatite et le COVID-19 produits par génie génétique en seraient des exemples.

Ces acquis du génie génétique, à première vue utiles, ne sont pas employés ou seulement de manière ponctuelle, en fonction des marges de manœuvre autorisées par la loi et des autorisations correspondantes. De plus, les ciseaux moléculaires CRISPR/Cas, par exemple, sont loin d'être aussi précis qu'on le souhaiterait et qu'on le promet souvent.¹⁴

Le génie génétique moderne offre certes des solutions parfois séduisantes, mais il a aussi des effets secondaires, comme les effets hors cible ou sur cible (off target ou on target)¹⁵. Il est donc tout sauf facile d'évaluer les risques, par exemple lors de la dissémination d'OGM. En effet, il existe toujours dans la nature et dans le monde animal le danger que les formes sauvages se croisent avec les organismes GM correspondants et que la flore et la faune soient ainsi modifiées à long terme et de manière irréversible. Il est difficile de trouver un équilibre entre les avantages et les inconvénients tout en respectant l'éthique.

Il y a aussi des développements génétiques qui, dans de nombreux cas, ne correspondent plus à la conception actuelle de la société en ce qui concerne la protection des animaux, ou qui vont même à l'encontre des réglementations légales. C'est le cas de la production et de la commercialisation de saumons et de porcs à croissance rapide ou d'animaux à la masse musculaire accrue, pour un «meilleur rendement» des aliments d'origine animale. En Suisse, selon la Loi sur le génie génétique, «les vertébrés génétiquement modifiés ne peuvent être produits et mis en circulation qu'à des fins de recherche, de thérapie et de diagnostic sur l'homme et les animaux».¹⁶

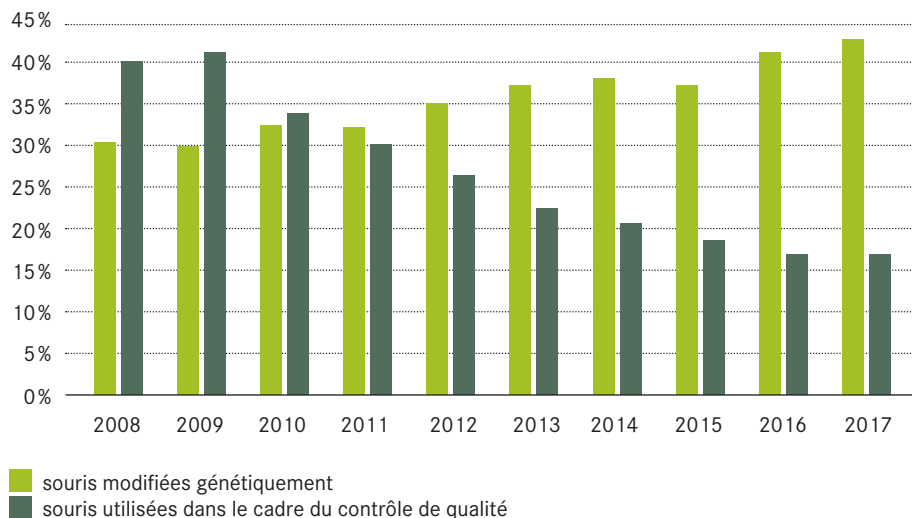
Dans les années 1980 et 1990, de nombreuses expérimentations animales ont été menées sur des AGM, avec des objectifs extrêmement discutables pour la plupart: moutons qui devaient produire de la laine sans devoir être tondus, ou vaches qui devaient produire du lait avec une composition identique à celle du lait maternel humain¹⁷.

Dans la recherche fondamentale ayant trait à l'être humain, l'édition génétique d'animaux de laboratoire est de plus en plus d'actualité. En ce qui concerne la production d'AGM, force est de constater que ces interventions sont souvent liées à beaucoup de souffrance, de douleur, de dommages et d'angoisse pour les animaux (donneurs, mères porteuses, AGM et leur descendance). Certes, les nouvelles techniques de génie génétique sont souvent utilisées ex vivo ou in vitro, mais le prélèvement de cellules, de sang ou de tissus sur les animaux donneurs reste toujours nécessaire pour obtenir du matériel animal. Le transfert des embryons dans une mère qui portera les jeunes spécimens GM est également nécessaire. Ces étapes du processus impliquent des contraintes parfois importantes pour les animaux. Et bien sûr, les individus produits, les générations et lignées d'élevage GM qui suivent, sont souvent fortement touchés par les modifications physiques et psychiques qui en découlent.

Une technologie moderne avec des effets secondaires: Les ciseaux génétiques ne sont pas aussi précis que le promettent certains chercheurs.

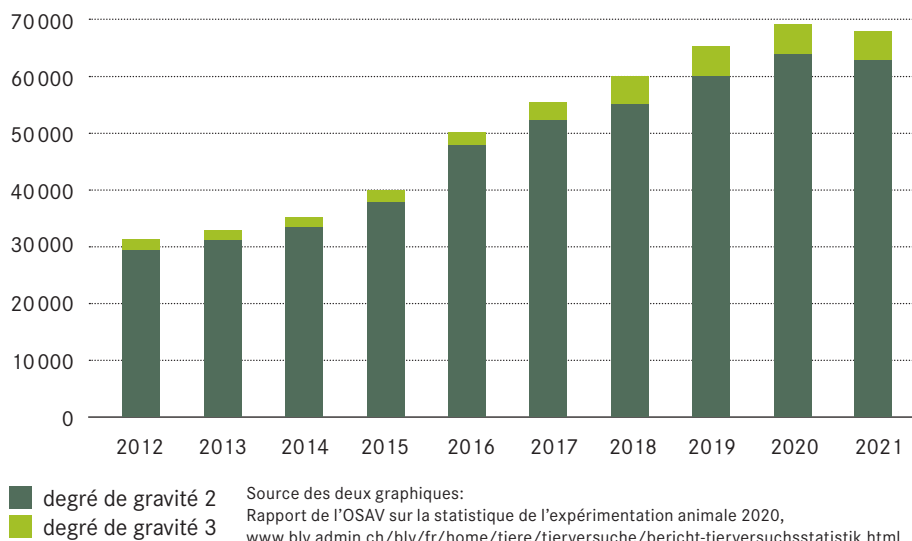
Graphique 1: Expérimentation animale 2008-2017

Diminution du nombre de souris utilisées dans le cadre du contrôle de qualité, augmentation du nombre de souris génétiquement modifiées utilisées



Graphique 2: Expérimentation animale 2012-2020

Évolution du nombre d'animaux de laboratoire génétiquement modifiés, utilisés dans les degrés de gravité 2 et 3.



Source des deux graphiques:
Rapport de l'OSAV sur la statistique de l'expérimentation animale 2020,
www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierversuche/bericht-tierversuchsstatistik.html

Augmentation du nombre d'animaux et des contraintes dans la recherche fondamentale: L'utilisation des souris dans la recherche appliquée et dans les expériences sur animaux prescrites par la réglementation diminue continuellement, mais le nombre de souris OGM utilisées dans la recherche fondamentale augmente de la même manière.

Développement d'animaux de laboratoire génétiquement modifiés en Suisse

Malgré les nombreuses méthodes de substitution à l'expérimentation animale déjà existantes, les statistiques annuelles montrent que l'utilisation d'animaux de laboratoire ne diminue guère. Un exemple frappant est le nombre de souris utilisées en Suisse dans l'expérimentation; elles sont l'animal le plus représenté et modifié génétiquement. Le graphique 1 montre pourquoi le nombre de souris employées reste relativement stable. Toutes les expérimentations animales avec des souris qui peuvent être économisées ou délocalisées remplacent les souris par des animaux génétiquement modifiés, qui sont utilisés en nombre croissant, surtout dans la recherche fondamentale des universités, des hautes écoles et des hôpitaux. Avec l'augmentation du nombre d'AGM, le degré de gravité et la fréquence des contraintes subies augmentent nettement en Suisse (voir graphique 2).

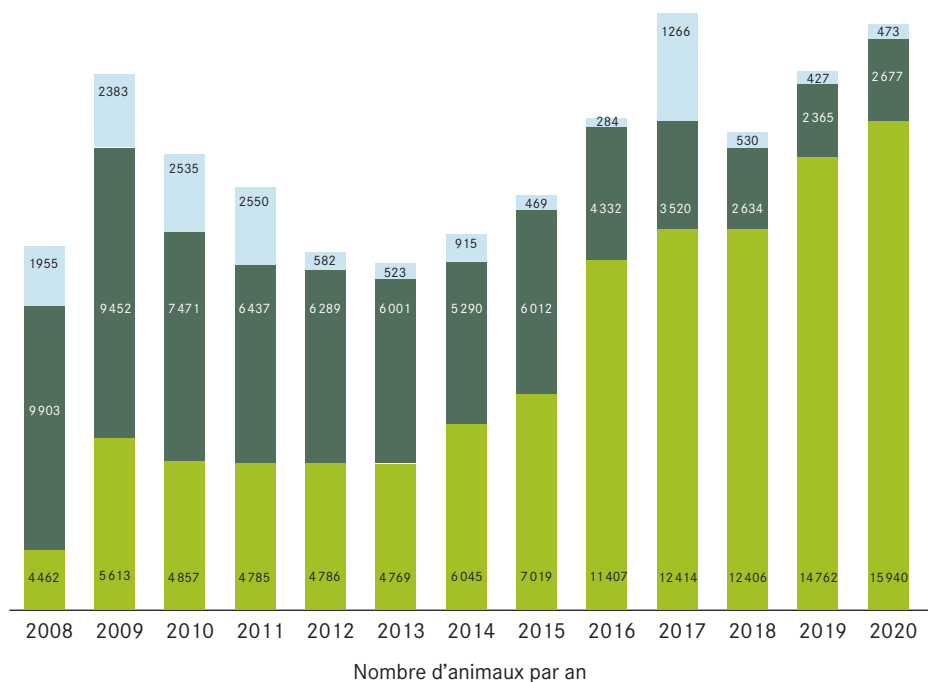
La fréquence d'utilisation des AGM dans l'expérimentation animale a augmenté de manière constante chaque année jusqu'en 2018. En 1997, il s'agissait encore d'à peine 40 000 animaux, contre une moyenne de 175 000 animaux au cours des 5 dernières années. En raison du COVID-19, les projets d'expérimentation animale ont dû être suspendus et l'élevage réduit au minimum, ce qui s'est traduit par une baisse du nombre d'animaux entre 2019 et 2020.¹⁸ Néanmoins, en 2020, 75% des quelque 170 000 AGM (environ 125 000) ont subi des contraintes sous forme de douleurs, de souffrances, de dommages et d'angoisse.¹⁹

En ce qui concerne la classification des contraintes, il existe depuis toujours des divergences entre les milieux de protection des animaux, les chercheurs et les autorités. Dans l'optique des chercheurs et des autorités, les mutants avec phénotype invalidant qui, par exemple, sont sourds ou aveugles, présentent des anomalies dentaires, de légers troubles de la coordination ou sont immunodéficients (animaux issus d'élevages SPF – Specific-Pathogen-Free, animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques – voir⁴⁴), sont considérés comme peu atteints («contrainte légère»). Les animaux souffrant de maladies manifestes telles que le diabète sucré ou l'obésité sont classés dans la même catégorie. Pourtant, du point de vue de la protection des animaux, les individus aveugles, sourds, immunodéficients, diabétiques ou obèses subissent une contrainte nettement plus lourde que ce que l'on entend par une atteinte légère. Les modèles Alzheimer ou Parkinson, ainsi que les animaux souffrant de myopathie, sont classés dans une catégorie de «contrainte moyenne». Là aussi, les groupes de protection des animaux estiment que ce sont justement les maladies graves provoquées artificiellement chez l'animal par le génie génétique, comme Alzheimer, Parkinson ou d'autres maladies neurodégénératives, qui créent des contraintes sévères. Elles surmènent clairement les animaux dans leur capacité d'adaptation. Sans oublier le degré de gravité le plus élevé, qui concerne les animaux utilisés pour la recherche sur des maladies cliniquement manifestes, comme les modèles d'arthrite auto-immune, les animaux knock-out présentant de graves déficiences ou les modèles animaux souffrant de graves troubles cardiovasculaires.²⁰ On peut d'ailleurs se demander si les résultats de ces recherches peuvent être considérés comme pertinents pour l'homme, alors qu'on les a effectuées sur des AGM auxquels on a fait développer artificiellement des maladies dont ils ne souffrent pas naturellement.

De nombreux rapports et études font état de tout ce qui peut être étudié «avec succès» sur les animaux à l'aide de ce que l'on appelle des modèles ani-

Utiliser des animaux pour étudier des maladies humaines est l'une des méthodes de recherche les plus fréquentes. L'utilité escomptée pour la santé humaine reste en tout cas largement incomplète.

Graphique 3: Expériences sur animaux de degré de gravité 3 entre 2008-2020



- tests de toxicité (protection des humains, des animaux et de l'environnement)
- découverte, développement et contrôle de qualité
- recherche fondamentale

Source: Statistiques de l'OSAV sur les expériences sur animaux, 2008-2018, www.tv-statistik.ch/fr/statistiques-dynamiques

Les contraintes subies par les AGM du degré de gravité 3 comportent des douleurs et des dommages sévères, des souffrances prolongées, une anxiété permanente et une atteinte importante de l'état général.

maux.²¹ Il existe aujourd'hui des milliers de modèles d'animaux atteints de maladies spécifiques, leur création s'orientant en majorité sur les affections humaines et les AGM devant être rendus artificiellement malades à cette fin. L'utilité escomptée pour la santé humaine reste en tout cas largement incomplète (cf. paragraphe *Qualité et pertinence insuffisantes des expériences sur les animaux*, p. 15).

Les animaux de laboratoire, en particulier les animaux GM, subissent des contraintes graves

Il n'y a pratiquement jamais de transparence – même dans les publications spécialisées – sur ce que représente l'utilisation comme modèle de maladie pour les animaux de laboratoire et pour leur vie dans l'élevage: quels dommages, quelles souffrances, quelles peurs y sont liés et dans quelle mesure ils en sont affectés. La classification des expériences en quatre degrés de gravité (DG0, DG1, DG2, DG3) donne certes des indications sur les contraintes subies.²² Mais de leur côté, les groupes de protection des animaux estiment que les contraintes sont en réalité plus élevées et plus graves. Ce qui n'est généralement pas pris en compte dans la classification des contraintes, ce sont les manipulations qui précèdent les expériences et les autres contraintes multiples qui suivent les interventions, ainsi que les conditions de détention des animaux d'expérience, qui sont déjà en soi restrictives et souvent sources de souffrance. Les contraintes subies par les AGM du degré de gravité le plus élevé, DG3, sont très difficiles à accepter²³. L'absence de limite supérieure de contrainte est particulièrement problématique: les animaux qui sont déjà soumis aux contraintes les plus élevées (et qui sont donc classés en DG3) peuvent tout à fait être soumis à des atteintes encore plus graves, par exemple en raison d'autres besoins liés à l'expérience²⁴ ou de restrictions supplémentaires liées à la détention (détention individuelle, isolement, modification de la composition du groupe, confrontations hiérarchiques, modifications mineures de la détention, etc.), ou encore suite à des contraintes liées à la manipulation.²⁵ Une classification en quatre degrés de gravité n'a aucun sens d'un point de vue scientifique et en termes de bien-être animal si le degré de gravité le plus élevé est illimité vers le haut, ce qui annule la classification en tant que telle. Les prétendus critères d'interruption (*humane endpoints*) ne peuvent pas non plus désamorcer cette problématique, car pour libérer les animaux «à temps» avant que les critères d'interruption ne soient atteints, il faudrait un contrôle 24h sur 24 et 7 jours sur 7 de chaque animal, ce qui n'est garanti dans aucun laboratoire d'expérimentation suisse (ni dans les laboratoires d'expérimentation étrangers). Il faut plutôt partir du principe que les animaux de laboratoire de DG3 sont régulièrement soumis à des contraintes excessives et meurent souvent dans la souffrance de manière incontrôlée.

Le graphique de l'OSAV (graphique 2 en page 11) montre clairement à quel point l'évolution des contraintes sévères s'est faite au détriment des animaux ces dernières années. L'augmentation des degrés de contrainte élevés, qui a des répercussions sur la protection des animaux, ne se manifeste pas seulement dans le cas des AGM, mais se retrouve malheureusement dans toutes les expériences sur animaux et dans la plupart des espèces d'animaux de laboratoire. Étant donné que la recherche fondamentale avec les AGM est en plein essor, ce sont ces animaux qui sont les plus touchés, en premier lieu les souris.²⁶

La Société suisse de protection des animaux (SPA) s'est engagée pendant de nombreuses années pour que les expériences sur animaux de degré de gra-

Pas de limite supérieure de contrainte pour les animaux classés en DG3: ils sont soumis simultanément à plusieurs contraintes sévères. Les contraintes appartenant au même ou à différents degrés de gravité ne sont pas additionnées pour obtenir un degré de gravité plus élevé.

Le stress et les contraintes influencent les résultats des expériences. Comme les humains, les animaux sont individuels et réagissent différemment au stress. Les animaux soumis à des contraintes excessives ne sont donc pas des «instruments de mesure» appropriés.

tivité 3 soient interdites. Malheureusement, les interventions politiques allant dans ce sens ont toutes été rejetées.²⁷ Il est scientifiquement prouvé depuis longtemps que les animaux, tout comme les humains, peuvent ressentir la douleur et souffrir. Comme l'être humain, ils ont des besoins spécifiques, tombent malades et changent de comportement s'ils subissent des frustrations répétées; ils ne sont ni résistants au stress ou à la pression, ni insensibles – et pourtant, nous leur imposons arbitrairement des contraintes et des souffrances extrêmes, nous manipulons leurs gènes, leur physique et leur psychisme et nous leur faisons subir tout ce que nous ne nous imposerions pas mutuellement.

Qualité et pertinence insuffisantes des expériences sur les animaux

La qualité et la pertinence médiocres des expériences sur les animaux ainsi que leur mauvaise transposition à l'homme ne permettent pas de justifier les expériences sur les animaux très contraignantes, ni d'un point de vue scientifique, ni d'un point de vue éthique. De nombreuses expériences suisses sur les animaux ont en effet été jugées d'une qualité et d'une pertinence insuffisantes.²⁸ Des études similaires menées dans d'autres pays ont abouti aux mêmes conclusions.²⁹ La faible qualité scientifique des expériences et des études sur les animaux remet en question la pertinence et le gain de connaissances de ces recherches. Ainsi, d'une part, l'utilité pour notre santé n'est pas clairement établie et, d'autre part, la base d'autorisation fait également défaut, car les critères de la pesée des intérêts et de la «mesure indispensable» ne sont pas remplis³⁰.

Du point de vue de la protection des animaux, la faible efficacité de ces expériences pour le développement de médicaments et de thérapies, à peine 10 %, ne justifie pas les manipulations lourdement éprouvantes pour les animaux. De même, les faibles 5 % de découvertes issues de la recherche fondamentale qui débouchent sur un bénéfice clinique pour l'homme en l'espace d'une décennie ne permettent pas de légitimer le niveau élevé de douleur, de souffrance et d'angoisse des animaux de laboratoire. En résumé, cela signifie qu'un bénéfice de 5 à 10 % au maximum résulte des millions d'expériences menées sur les animaux – 90 à 95 % de ces expériences n'apportant ainsi aucun avantage concret, la souffrance engendrée s'avère inutile.³¹

Un exemple est le modèle de souris transgénique utilisé depuis des décennies dans l'expérimentation pour identifier et tester des substances contre les inflammations et les septicémies chez l'homme. Si des agents thérapeutiques se sont révélés prometteurs sur le plan expérimental chez l'animal, ils ne se sont avérés efficaces chez les patients gravement malades dans aucune des 150 études cliniques menées par la suite chez l'homme³².

Les faibles résultats de la recherche sur la maladie d'Alzheimer confirment également l'inefficacité de l'expérimentation sur des modèles animaux, car il n'existe à ce jour aucun médicament intéressant contre cette maladie développé sur la base de ce type d'expériences. Bien que 172 modèles différents de souris et de rats génétiquement modifiés soient utilisés dans la recherche sur le sujet et que plus de 300 méthodes thérapeutiques soient considérées comme efficaces chez l'animal, les développements les plus prometteurs échouent pour la plupart lors de leur application chez l'humain et doivent être retirés en raison de leur inefficacité ou de leurs effets secondaires importants, souvent même après leur mise sur le marché. Le taux d'échec est de 99,6 %. Une étude montre que sur 400 essais cliniques sur le traitement de la maladie d'Alzheimer chez l'humain, seuls 0,4 % ont finalement abouti à une amélioration des symptômes cliniques.³³

Mauvaise qualité des expériences sur les animaux: pertinence et gain de connaissances de ces recherches également insuffisants. De plus, la base d'autorisation pour la réalisation de ces expériences fait également défaut.

Manque d'efficacité: Seulement 5 à 10 % des expériences sur les animaux apportent un bénéfice tangible pour la santé humaine.

Le stress dans l'élevage des animaux de laboratoire a également une grande influence sur la qualité et la pertinence des expériences elles-mêmes, malgré l'amélioration partielle de la structure des cages. En effet, il est prouvé que les conditions de détention stressantes influencent l'issue des recherches et peuvent conduire à des distorsions et à des interprétations erronées des résultats. Les dispositions suisses en matière de protection des animaux protègent les animaux de laboratoire encore et toujours moins bien que leurs congénères animaux de compagnie.³⁴ Les conditions de détention, notamment des rongeurs de laboratoire, ne sont en aucun cas conformes aux besoins de l'espèce. Ils disposent de beaucoup moins d'espace, d'un minimum de possibilités de se retirer, d'aucune possibilité de grimper ou de s'occuper de manière adaptée à l'espèce. Pour grignoter, les granulés de nourriture devraient suffire, les rongeurs de laboratoire ne connaissant généralement pas d'alimentation variée. En comparaison, la vie de la souris en tant qu'animal de compagnie est bien plus variée – du moins si les exigences légales sont respectées. Le mode de détention totalement inadapté aux besoins des animaux de laboratoire entraîne chez de nombreux individus des contraintes physiques et psychiques, telles que des changements de comportement, des stéréotypies et des angoisses. Cela est particulièrement problématique pour les animaux GM, car ils naissent déjà malades et parfois gravement atteints, et sont en outre souvent utilisés dans le cadre d'expériences éprouvantes.³⁵

Animaux excédentaires – beaucoup de souffrance animale et des coûts élevés.

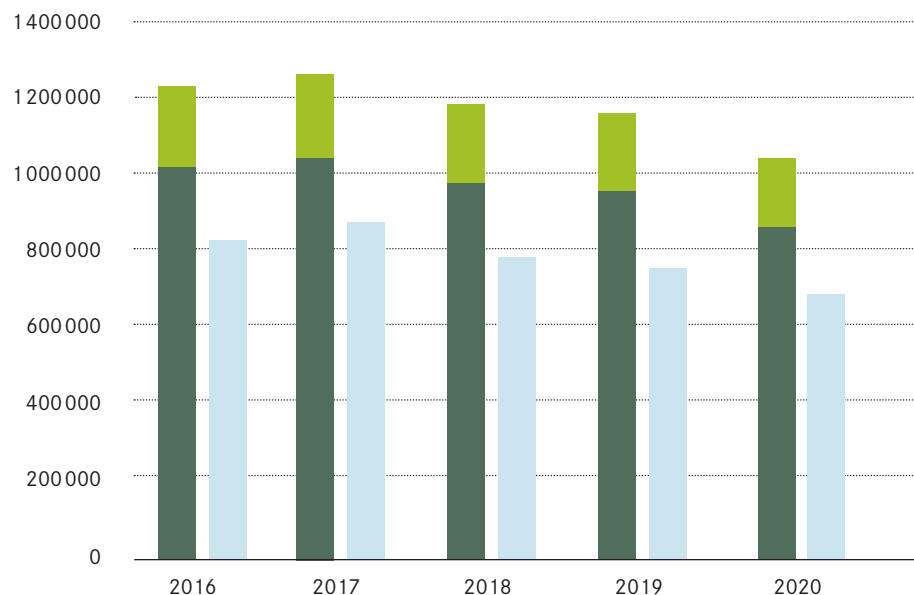
En 2019, le nombre d'animaux nés dans des animaleries de laboratoire en Suisse (1 046 877) ou importés dans ce pays (252 203) représente plus du double de ceux effectivement utilisés dans l'expérimentation animale (572 069). Aucun changement significatif n'est apparu pour l'année 2020.³⁶

Exactement 1 299 080 animaux ont été détenus dans les animaleries de laboratoire suisses en 2019, dont 1 219 514 rongeurs de laboratoire (souris, cochons d'Inde, gerbilles, hamsters, rats), plus de 70 % génétiquement modifiés. La souris est l'animal de laboratoire le plus fréquemment détenu et représente près de 90 % de tous les animaux recensés dans ce type d'élevage en 2019. Mais seulement 20 % des souris GM, dont l'utilisation est complexe, coûteuse et source de nombreuses souffrances, ont effectivement été utilisées dans l'expérimentation. Les autres, dont les caractéristiques ne sont pas modifiées malgré les procédés utilisés, ou qui ne présentent pas les propriétés spécifiquement nécessaires à l'expérimentation et qui deviennent alors «superflues», sont généralement tuées. Ces AGM sont un poids mort, ne font que coûter et n'apportent aucun bénéfice. Malgré des projets consacrés à ces animaux excédentaires – comme AniMatch³⁷ –, et bien que les chercheurs assurent régulièrement que les nouvelles techniques d'édition génomique permettraient de produire beaucoup moins d'animaux superflus, leur nombre reste toujours aussi élevé. En 2019, l'OSAV a retenu des données publiées sur les élevages d'animaux de laboratoire que tous les animaux ne sont pas utilisés dans l'expérimentation parce qu'ils «ne remplissent pas les critères nécessaires», par exemple, ils n'ont «pas le bon sexe ou – dans les lignées d'élevage génétiquement modifiées – ils n'ont pas les caractéristiques génétiques nécessaires».³⁸ Il ressort des statistiques que bien plus de la moitié des individus vivant dans les animaleries de laboratoire n'ont pas été concrètement utilisés. Si l'on considère ici de plus près le groupe des animaux GM, le rapport est encore plus net: en

Seul un cinquième des souris GM élevées et vivant dans les animaleries de laboratoire est effectivement utilisé dans les expériences. 80 % deviennent «superflus», inutilisables pour la recherche.

Graphique 4: Animaux de laboratoire 2016-2020

Souris



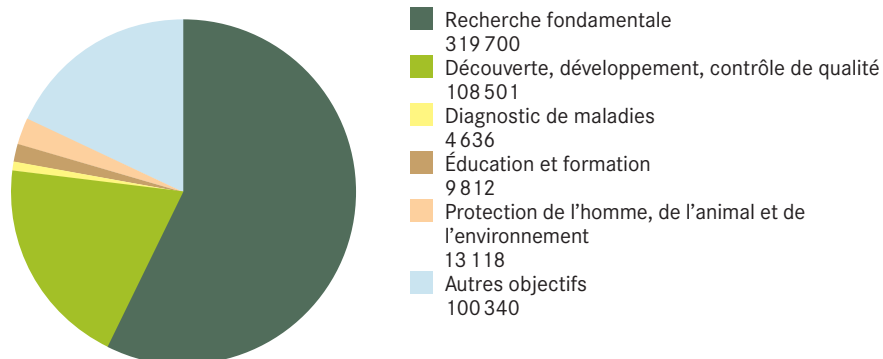
- Animaux importés
- Animaux nés dans des animaleries de laboratoire
- Animaux excédentaires

Source: Rapport sur la statistique des expériences sur animaux, OSAV, 21.9.2021, www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierversuche.html

La souris est l'animal le plus fréquemment utilisé dans l'expérimentation. 90% de tous les animaux de laboratoire sont des souris, dont deux tiers sont génétiquement modifiées.

Graphique 5: Expériences sur les animaux 2020

Animaux utilisés selon l'objectif de l'expérience



Source: OSAV 2020 Rapport sur la statistique de l'expérimentation animale www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierversuche/bericht-tierversuchsstatistik.html

La plupart des expériences sur les animaux sont menées dans le cadre de la recherche fondamentale sur la santé humaine: Une expérience sur trois sert la recherche sur le cancer ou sur les maladies neurologiques.

2019, près de 865 000 souris GM ont été détenues dans des animaleries de laboratoire, mais seulement 175 000 d'entre elles ont été utilisées dans des expériences. La statistique de l'expérimentation animale de l'OSAV indique que depuis 2014, à peine plus de 20% des souris GM élevées et détenues dans les animaleries sont utilisées dans l'expérimentation.³⁹ On peut donc en déduire un énorme excédent (environ 80%) de souris GM qui, à l'exception des animaux élevés pendant plusieurs années, ne présentent probablement pas les caractéristiques souhaitées, sont donc «inutilisables» et doivent être euthanasiées, si AniMatch ne donne aucun résultat.⁴⁰

Au sein de l'UE, cette problématique liée au bien-être animal n'est pas différente. On y a recensé pour l'année 2017 que plus de 23 millions d'animaux ont été maltraités à des fins scientifiques dans les seuls pays de l'UE et que nombre d'entre eux ont enduré des souffrances incommensurables. Ici aussi, la grande majorité meurt à la fin et près de 60% des animaux tués dans les laboratoires de l'UE n'ont pas été concrètement employés pour des expériences.⁴¹ En 2018, près de 24 millions d'animaux au total ont été destinés à des fins de recherche dans l'UE, dont environ 55% peuvent être qualifiés d'animaux excédentaires. Le fait qu'ils ne soient pas utilisés pour l'expérimentation ne signifie pas qu'ils ne souffrent pas avant d'être tués. Au contraire, le dernier rapport statistique sur l'expérimentation animale dans l'UE en 2018 indique que 2,53 millions d'AGM ont servi à des fins de recherche, dont 16% présentaient une modification phénotypique nocive.⁴² Les poissons-zèbres, les souris et les rats ont été les plus touchés.⁴³

Les chiffres des États-Unis montrent encore plus clairement la disproportion entre les animaux élevés et ceux réellement utilisés dans l'expérimentation. Ici, l'utilisation de souris et de rats pour l'expérimentation a été estimée à 111 millions d'individus par an, parmi lesquels on évalue qu'environ 67 millions d'animaux représentent l'excédent annuel.⁴⁴

Si l'on considère leur nombre dans le contexte mondial, ce sont probablement plusieurs centaines de millions d'animaux qui sont élevés chaque année à grands frais, dans la souffrance et la douleur, en étant génétiquement modifiés, puis tués et éliminés comme animaux excédentaires ou comme animaux d'élevage hors d'usage.

Lors de la production d'une nouvelle lignée d'AGM, les superovulations, les vasectomies et les implantations d'embryons sont monnaie courante. Les animaux d'élevage peuvent eux-mêmes être déjà génétiquement modifiés ou non. Ces procédures sont invasives et s'accompagnent de douleurs et de contraintes. En outre, il convient de noter que les AGM ont souvent besoin d'un environnement spécifique biologiquement sûr, par exemple des conditions d'élevage particulières pour les animaux qui sont particulièrement sensibles aux infections suite à la modification génétique. De telles conditions ont toutefois de graves répercussions sur l'existence des animaux: ils vivent en quarantaine, seuls ou en groupe, largement isolés, avec des contacts limités, voire inexistantes, avec le monde extérieur.

D'autres restrictions sont imposées aux animaux dits aseptisés, auxquels on a même retiré leurs propres micro-organismes dans l'intestin ou sur la peau. Comme leur système immunitaire n'est pas préparé à vivre dans un environnement naturel, ils ne pourraient pas survivre en dehors des laboratoires. Ils doivent donc être maintenus absolument stériles tout au long de leur vie. Chaque animal doit être protégé du monde bactérien des humains, notamment des personnes qui s'en occupent et des chercheurs.⁴⁵

Chaque année, dans le monde entier, plusieurs centaines de millions d'animaux de laboratoire génétiquement modifiés sont élevés, détenus et utilisés dans des expériences, souvent soumis à de sévères contraintes. Les conditions de détention, ne correspondant souvent pas aux besoins de l'espèce, sont également éprouvantes.

L'argent des contribuables pour l'expérimentation animale, les élevages d'animaux de laboratoire et les animaux génétiquement modifiés

L'élevage d'animaux GM, les animaux excédentaires, ainsi que les expérimentations animales elles-mêmes engendrent des coûts élevés, qui sont en grande partie couverts par l'argent des contribuables. Les frais de l'élevage et de la détention des animaux de laboratoire varient bien entendu en fonction du pays et du statut économique. En Suisse, on peut par exemple calculer que pour l'année 2018, 1 250 000 rongeurs de laboratoire (souris, rats, gerbilles et autres rongeurs) au total, élevés et détenus dans des animaleries expérimentales – avec environ 70 % d'AGM – ont coûté environ 600 000 fr. par jour et ont donc représenté un montant annuel de 220 millions de francs.⁴⁶ Ce sont majoritairement les contribuables qui soutiennent les instituts de recherche publics. La recherche fondamentale menée dans ces institutions représente la majeure partie de toutes les expériences sur animaux, soit environ 60 %.

Les coûts d'acquisition des AGM sont également très élevés. Ainsi, les souris GM ou leur production peuvent coûter entre 9 000 et 13 000 fr. Les prix des AGM produits sur mesure sont élevés, bien que les techniques soient aujourd'hui plus modernes et plus efficaces. Alors qu'il y a 15 ans, il fallait bien plus de six mois pour obtenir les modèles souhaités, il suffit aujourd'hui de quelques semaines ou mois. Une souris GM de catalogue coûte en moyenne 100 à 200 dollars US selon l'âge et le modèle, les exemplaires spéciaux coûtant même un multiple de cette somme, à savoir jusqu'à 50 000 fr. ⁴⁷

Bases légales pour l'élevage et la détention d'animaux génétiquement modifiés

La Constitution fédérale suisse (Cst.) contient, dans la section «Formation, recherche et culture», les bases pour l'élaboration légale des dispositions en vigueur en rapport avec la recherche (art. 64), et dans la section «Environnement et aménagement du territoire», celles concernant la protection des animaux (art. 80).⁴⁹ La Confédération y est légitimée pour légiférer sur la détention et les soins des animaux, sur l'expérimentation animale et les atteintes à l'intégrité d'animaux vivants, sur leur utilisation, sur leur importation ainsi que celle de produits d'origine animale, sur le commerce et le transport d'animaux ainsi que sur leur abattage.

La Loi suisse sur la protection des animaux (LPA) définit les notions d'«expérimentation animale» et de «dignité de l'animal». Elle fixe les principes de la détention et de la manipulation des animaux, définit les règles relatives à leur élevage et à leurs modifications génétiques, ainsi que celles relatives aux interventions sur les animaux et, dans le chapitre 2, section 6, aux expériences sur les animaux.⁵⁰

L'Ordonnance suisse sur la protection des animaux (OPAn) fixe au chapitre 6, avec les articles 112 à 149, les bases d'exécution et les modalités d'application relatives aux expériences sur animaux, aux AGM et aux mutants présentant un phénotype invalidant.⁵¹

Les dispositions de la Loi sur le génie génétique (LGG) sont également pertinentes en ce qui concerne la production, l'utilisation et la manipulation des OGM. Il s'agit essentiellement des articles relatifs à l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés (art. 6 et suivants), au respect de la dignité de la créature (art. 8) et aux modifications génétiques des vertébrés (art. 9)⁵².

Par ailleurs, l'Ordonnance sur l'expérimentation animale (OExAn) fixe des modalités d'application détaillées sur la détention des animaux d'expérience et

L'expérimentation animale, l'élevage et la production d'AGM sont coûteux. Les financements des expériences sur les animaux ne sont guère discutés publiquement, bien qu'une grande partie de ces recherches soit subventionnée avec l'argent de nos impôts.

Par rapport à d'autres pays, la Suisse dispose d'une loi stricte sur la protection des animaux et la dignité de l'animal est même protégée par la Constitution fédérale. Malgré cela, l'expérimentation animale, ainsi que la production et l'utilisation des AGM, devraient être mieux réglementées.

la production d'AGM ainsi que sur les procédures à suivre lors des expériences dont ils font l'objet.⁵³ Cette ordonnance contient des dispositions qui réglementent l'élevage, la production et la détention d'animaux d'expérience, d'animaux d'expérience GM et de mutants présentant un phénotype invalidant, ainsi que la saisie et la documentation des contraintes, la procédure de notification et la détermination du degré de gravité de ces contraintes. Dans le détail, la surveillance des animaux de laboratoire, leur isolement, les sorties pour les chiens, le marquage des petits rongeurs et les mesures et interventions dans les locaux pour animaux sont réglementés. En ce qui concerne les animaux d'expérience GM et les mutants avec un phénotype invalidant, il est par exemple stipulé que les AGM peuvent être produits de manière standardisée et en ménageant les animaux, moyennant une autorisation simplifiée et une documentation sur les résultats obtenus au moyen de méthodes reconnues.

L'enregistrement de la contrainte subie par les animaux GM nouvellement produits est fixé aussi bien dans la LPA que dans l'OPAn et OExAn. Ainsi, toutes les nouvelles souches d'élevage et les lignées de petits rongeurs insuffisamment caractérisées doivent faire l'objet d'un enregistrement de la contrainte sur au moins trois générations et 100 animaux. Ce n'est qu'ensuite que les animaux produits peuvent être considérés comme étant sans phénotype invalidant. La détermination du degré de gravité des contraintes dues à des interventions ou des mesures expérimentales et des contraintes dues à des modifications génétiques est définie aux articles 24 et 25 de l'OExAn. Les contraintes subies par les animaux d'expérience doivent être classées selon leur gravité en quatre degrés au total (DG0 à DG3).⁵⁴ Pour évaluer la proportionnalité d'une expérience, il faut donc tenir compte des contraintes définies dans ces articles 24 et 25, ainsi que des autres contraintes subies par les animaux en raison de leur avilissement, d'interventions profondes dans leur phénotype ou dans leurs aptitudes, ou encore d'une instrumentalisation excessive (art. 26 de cette même ordonnance).

En résumé, du point de vue de la protection des animaux, on peut se demander si la production d'animaux GM dans le but de les faire ressembler à des humains malades et de les rendre artificiellement très souffrants ne constitue pas en soi une instrumentalisation excessive, une atteinte profonde à leurs caractéristiques et à leurs capacités. La pesée des intérêts pour l'autorisation des expériences et la production d'animaux transgéniques tient-elle la route, même si de graves souffrances et dommages, de fortes douleurs de longue durée et de grandes angoisses accompagnent le quotidien des animaux de laboratoire détenus en cage, jusqu'à ce que la mort les délivre finalement de leurs souffrances?

Dans ce contexte, les articles de l'OPAn 136 *Expériences causant des contraintes aux animaux*, 137 *Critères d'évaluation du caractère indispensable des expériences causant des contraintes aux animaux*, et 138 *Buts d'expériences illécites*, sont également importants. Ces textes de loi bien rédigés et axés sur le bien-être des animaux sont toutefois contredits par le fait que même les expériences sur animaux les plus contraignantes sont effectuées de manière routinière et leur autorisation est rarement refusée. En plus de l'élimination des failles dans la pesée des intérêts, la limitation à la mesure indispensable selon l'art. 137 OPAn des expériences sur animaux, et la limitation de la production d'AGM pour l'expérimentation devraient être mises en œuvre de manière conséquente dans des commissions d'expérimentation animale composées de manière équilibrée.⁵⁵

La pesée des intérêts pour l'autorisation de l'expérimentation animale et de la production d'AGM doit tenir compte des douleurs, des dommages subis, mais aussi des souffrances dues à l'humiliation, ainsi qu'à l'instrumentalisation excessive des animaux de laboratoire.

Les animaux transgéniques sont souvent instrumentalisés de manière excessive et profondément atteints dans leur intégrité pour devenir des modèles animaux artificiellement rendus gravement malades. Le fait qu'une pesée des intérêts puisse tenir la route malgré les graves souffrances, les dommages et les fortes douleurs accompagnées d'angoisses, est discutable.

- 1 Définition des animaux GMs/mutants contaminés, art. 2 let. k., l., v., et art. 123 OPAn.
- 2 Cf. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136690>, selon lequel 10 à 40% des nouveau-nés portent le knock-out souhaité, https://de.wikipedia.org/wiki/Gentechnisch_veränderte_Tiere#cite_note-Crispo_et_al_2015-3
- 3 OSAV, Informations techniques concernant les expériences sur animaux, Autorisation simplifiée pour la production d'animaux génétiquement modifiés (AGM) avec des méthodes reconnues.
- 4 Selon l'art. 19 LPA (pesée des intérêts), l'art. 17 (mesure indispensable) LPA et l'art. 137 OPAn.
- 5 «Süddeutsche Zeitung», 24.1.2019, Chinesische Biologen klonen genveränderte Affen (Des biologistes chinois clonent des singes GM), www.sueddeutsche.de/wissen/china-klonen-affen-genmanipulation-genschere-makaken-1.4301701
- Liu Z, Cai Y et al. 2019 Cloning of a gene-edited macaque monkey by somatic cell nuclear transfer. *National Science Review* 6 (1): 101-108.
- 6 Le singe, un knock-out monkey BMAL1, présentait de fortes perturbations du rythme veille-sommeil, y compris une circulation hormonale atténuée, une augmentation des activités motrices nocturnes, une réduction des phases de sommeil paradoxal ou de sommeil non paradoxal et un comportement proche de la psychose.
- 7 Pour la superovulation, les femelles macaques ont reçu des injections intramusculaires d'hormones deux fois par jour pendant 9 jours, et plus tard également la nuit. Les injections dans le muscle sont douloureuses. Ensuite, les femelles ont subi une aspiration d'ovules par une intervention chirurgicale sous anesthésie générale. Pour le transfert des embryons, des mères porteuses de macaques œstrus synchronisées, c'est-à-dire également traitées aux hormones, ont été sélectionnées. Les embryons ont alors été transférés ou transplantés dans les trompes de Fallope des femelles, ce qui se fait également par ouverture chirurgicale de la paroi abdominale sous anesthésie générale. Les mères porteuses de macaques ainsi traitées et opérées doivent être maintenues à part pendant un certain temps après l'intervention, jusqu'à ce que les effets secondaires de l'anesthésie et la cicatrisation de la plaie opératoire permettent leur réintégration dans le groupe. Le retour dans le groupe de macaques, dont la structure est fortement hiérarchisée, peut à son tour s'avérer problématique et psychologiquement très éprouvant pour les animaux concernés.
- 8 Procédure SCNT est l'abréviation de «Somatic Cell Nucleus Transfer» (transfert de cellules somatiques).
- 9 Cf. 5.
- 10 Les entreprises américaines Intrexon, Oxitec et Aquabounty jouent un rôle majeur sur le marché des brevets pour les OGM et les insectes, www.testbiotech.org/thema_gentechnik_tiere
- 11 Rapport 3RCC Animal Use in Swiss Science, Total Numbers 2017-2019, www.swiss3rcc.org/de/3rs-resources/animal-numbers-in-swiss-science
- 12 Simplyscience 2018 Mehr als 40 Jahre Gentechnik: 1980 bis heute: www.simplyscience.ch/teens/wissen/mehr-als-40-jahre-gentechnik-1980-bis-heute/
- D'autres informations sur les premières manipulations génétiques de souris datent de 1973. Test-Biotech, www.testbiotech.org/thema_gentechnik_tiere
- 13 Par exemple, avec les cellules souches embryonnaires, le transfert de noyaux de cellules somatiques, le ciblage génétique (knock out, knock in), l'édition du génome CRISPR/Cas, etc.; https://de.wikipedia.org/wiki/Gentechnisch_veränderte_Tiere et <https://de.wikipedia.org/wiki/CRISPR/Cas-Methode>
- 14 L'édition du génome comporte des obstacles techniques et des incertitudes et il est difficile d'évaluer les conséquences des effets sur ou hors cible: SAG 2021 Schäden von CRISPR/Cas bislang unterschätzt? www.gentechfrei.ch/de/themen/neue-gv-verfahren/2800-schaeden-von-crispr-cas-uebersehen
- Lang A, Spök A et al. 2019 Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung. TA-Swiss, Bern. www.ta-swiss.ch/genome-editing
- Schuller J 2021 Genomediting ist längst nicht so präzise wie behauptet. (L'édition du génome est loin d'être aussi précise qu'on le prétend), *Bauernzeitung* www.bauernzeitung.ch/artikel/agrarpolitik/genome-editing-ist-laengst-nicht-so-precise-wie-behauptet-392495
- 15 MTA Dialog 2020. Hat die Genschere auch Nebenwirkungen? (Les ciseaux génétiques CRISPR ont-ils des effets secondaires?) www.mta-dialog.de/artikel/hat-genschere-crispr-cas9-auch-nebenwirkungen.html
- Weisheit I, Kroeger JA et al. 2020 Detection of deleterious on-target effects after HDR-mediated CRISPR editing. *Cell Reports* 31 (8): 107689.
- 16 Art. 9 de la Loi sur le génie génétique, RS 814.91.
- 17 Gentechnik und Tiere (Le génie génétique et les animaux), www.testbiotech.org/thema_gentechnik_tiere
- 18 Swiss Animal Facilities Network (SAFN), SAFN facilities management during COVID-19 lockdown, 30. Nov. 2021 30.11.2021: www.swissuniversities.ch/fileadmin/swissuniversities/Dokumente/Forschung/Tierversuche/SAFN_Covid-19__20211130.pdf
- 19 Statistiques sur les expériences sur animaux, statistiques élargies, OGM uniquement, www.tv-statistik.ch/fr/statistiques-dynamiques
- 20 OSAV, Informations spécialisées sur l'expérimentation animale. Degrés de gravité et pesée des intérêts, www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierversuche/schweregrad-gueter-abwaegung.html
- 21 Les modèles animaux sont des animaux GM qui servent de modèles de maladies. Il existe de nombreux modèles de souris, rats, hamsters, lapins, poissons, cochons, minipigs, chats, chiens et singes. On peut encore subdiviser les modèles animaux en fonction des maladies: par exemple, modèles de cancer, d'obésité, d'Alzheimer, de Parkinson, de sclérose en plaques chez la souris, modèles d'ostéoporose, d'arthrite et d'alcoolisme chez le rat, modèles de diabète chez le chien, modèles de hamster-Sars-COV2, etc.
- 22 Cf. 20.
- 23 Exposition à des modifications d'origine génétique: Le degré de gravité 3 est caractérisé par des modifications génétiques qui provoquent des douleurs graves, des souffrances à long terme, des dommages graves, une anxiété grave ou une altération grave de l'état général. Information professionnelle sur les degrés de gravité 1.04, p. 5, cf. Fitzi-Rathgen J 2019 Pour une interdiction des expérimentations animales à fort degré de contrainte, p. 5 et p. 10, www.protection-animaux.com/experimentations_animales/contraintes_severes/pdf/interdiction_experimentations_fort_degre_contrainte.pdf
- 24 Pesée des intérêts lors de demandes d'expérimentation animale, Académies suisses des sciences: «Dans ce contexte, plusieurs contraintes appartenant à la même catégorie de gravité ou à des catégories différentes (p. ex. réduction de la nourriture, prises de sang répétées, infection de l'animal) ne sont pas additionnées pour obtenir un degré de gravité plus élevé; le degré de gravité d'une expérience correspond au degré de la contrainte la plus grave.» *Swiss Academies Communications* 2017, 12 (3): 25.
- 25 Chaque animal est unique et peut réagir différemment aux contraintes. Or, les conditions dites standard en laboratoire n'en tiennent pas compte. La manipulation et le contact des animaux sont déjà souvent source de stress et ont une influence considérable sur les résultats des expériences: Balcombe J, Barnard N, Sandusky C 2004 Laboratory routines may cause animal stress. *Contemporary topics in Laboratory Animal Science* 43 (6): 42-51.
- Le sexe de l'expérimentateur peut apparemment aussi avoir des répercussions sur les animaux et les résultats des expériences: Sorge RE, Martin LJ et al. 2014 Olfactory exposure to males, inclu-

- ding men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nature Methods* 11: 629–632.
- 26 Cf. graphiques 2 et 3, p 11.
- 27 Fitz-Rathgen J 2019 Pour une interdiction des expérimentations animales à fort degré de contrainte. *Protection suisse des animaux, PSA, Bâle*.
- Initiative parlementaire 18.491, Maya Graf, Interdiction des expériences sur les animaux entraînant des contraintes sévères. www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20180491
- 28 Reichlin TS, Vogt L, Würbel H 2016 The researchers' view – Survey on the design, conduct, and reporting of in vivo research, *PLOS ONE*, 11 (12): e0165999.
- 29 Lindl T, V. Ikl M, Kolar R 2005 Tierversuche in der biomedizinischen Forschung. *Altex* 22 (3): 143–151.
- Knight, A 2007 Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human clinical and toxicological utility. *ATLA-Alternatives to Laboratory Animals* 35 (6): 641.
- Kilkenny C, Parsons N et al. 2009 Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One* 4: e7824.
- van der Worp et al. 2010 Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Medicine* 7(3): 1–8.
- Pound P, Bracken, MB 2014 Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research? *Bmj*, 348: g3387.
- Macleod MR, Lawson McLean A et al. 2015 Risk of bias in reports of in vivo research: A focus for improvement. *PLoS Biol* 13 (10): e1002273.
- 30 Pesée des intérêts, art. 19 LPA; mesure indispensable, art. 17 LPA et art. 137 OPAn.
- 31 Selon des études d'évaluation et des rapports de l'agence américaine des aliments et des médicaments (FDA) ainsi que du National Center for Advancing Translational Sciences, About New Therapeutic Uses, selon lesquels 95 substances sur 100 testées avec succès sur des animaux échouent dans les études cliniques humaines, sur la base des études suivantes:
- Kramer L, Greek R 2018 Human stakeholders and the use of animals in drug development 123: 3–58.
- Akhtar A 2015 The flaws and human harms of animal experimentation, *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 24 (4): 407–419.
- 32 Seok J, HS Warren et al. 2013 Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *PNAS* 110 (9): 3507–3512.
- 33 Cummings JL, Morstorf T, Zhong K 2014. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research and Therapie* 6 (4): 37.
- Cf. également 27.
- 34 Cf. 27.
- 35 Cf. illustrations de la brochure de la PSA (27) ainsi que le rapport de la PSA, Versuchstierhaltung und ihre Grenzen (L'élevage d'animaux de laboratoire et ses limites), www.tierschutz.com/tierversuche/docs/pdf/report_versuchstierhaltung.pdf
- 36 OSAV 2020 Rapport Statistique sur l'expérimentation animale www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierversuche.html
- 37 AniMatch est une plateforme qui met les animaux excédentaires à la disposition des chercheurs afin qu'ils puissent encore les utiliser pour leurs propres travaux de recherche, www.animatch.eu
- 38 Statistiques des animaleries de laboratoire 2014–2019, OSAV, www.tv-statistik.ch/fr/animaleries
- 39 Cf. 37.
- 40 Cf. 38.
- 41 Animals in Science Working Group, www.animalwelfareintergroup.eu/what-we-do/animals-science-working-group
- 42 Les modifications phénotypiques néfastes pour les animaux sont par exemple des douleurs, des dommages, des souffrances et des angoisses des animaux qui apparaissent dans le cadre des procédés de génie génétique – ou qui surviennent à la suite de ceux-ci, de manière souhaitée et ciblée, mais aussi de manière spontanée et inattendue. Par exemple, dans le cas de souris cancéreuses auxquelles on a provoqué dès la naissance une croissance tumorale et qui souffrent de douleurs ou de restrictions de la motilité sous l'effet de cette croissance tumorale. Si les animaux sont trop affectés par les tumeurs, ils ne peuvent pas être utilisés pour l'élevage et parfois non plus pour les expériences et doivent être abattus. Rapport de la Commission européenne 2012, Respecter les animaux pour la science de demain, Cadre d'évaluation de la gravité des procédures, p. 82. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/severity/fr.pdf
- 43 Rapport de l'UE sur les statistiques de l'expérimentation animale 2018, https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/SWD_%20part_A_and_B.pdf, p. 52.
- 44 Estimating mouse and rat use in American laboratories by extrapolation from Animal Welfare Act-regulated species, www.nature.com/articles/s41598-020-79961-0.
- 45 PSA 2013 Rapport: Versuchstierhaltung und ihre Grenzen (L'élevage d'animaux de laboratoire et ses limites), Bâle, p. 7.
- Exigences de détention et conditions de construction des animaux exempts de pathogènes spécifiques, dits animaux SPF, et des animaux gnotobiotiques, www.blogs.uni-mainz.de/fb10-ag-wolfrum/files/2019/01/Vorl7-Hygiene.pdf, <https://de.wikipedia.org/wiki/Specific-Pathogen-Free>
- Summermatter K 2011 Sicherheit im Umgang mit Labortieren. Bundesamt für Veterinärwesen: www.su.uzh.ch/activities/bio/doku/02_Summermatter_Umgang_Labortiere.pdf
- Brochure PSA, Pour une interdiction des expérimentations animales à fort degré de contrainte, 2019, p. 9 s. et note de bas de page 21, www.protection-animaux.com/experimentations_animaux/contraintes_severes/pdf/interdiction_experimentations_fort_degre_contrainte.pdf
- 46 Cf. 27. P 9. et ss., note de bas de page 21.
- 47 Rapport de l'OSAV sur la statistique des expériences sur animaux en 2020, selon lequel 57,5% des animaux utilisés dans les hautes écoles l'ont été principalement dans le cadre de la recherche fondamentale en sciences biomédicales, contre 58% en 2019, www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierversuche.html
- 48 TurboKnockout@mouse production, 8950.- \$, Cyagen, www.cyagen.com/us/en/service/conditional-knockout-mice.html
- Ammann D 2004 Transgene Tiere als Krankheitsmodelle. *ALTEX – Alternatives to animal experimentation* 21 (1): 42–45.
- Charles River tarifs 2018/2019, <https://larc.ucsf.edu/sites/larc.ucsf.edu/files/wysiwyg/RM-nci-grantee-price-list-2018-2019.pdf>, ainsi que des recherches personnelles selon lesquelles des souris GM spéciales coûtent même jusqu'à 50 000 CHF pièce à l'achat.
- 49 Constitution fédérale de la Confédération suisse du 18 avril 1999 (état au 7 mars 2021), RS 101, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/fr
- 50 Loi fédérale sur la protection des animaux (LPA) du 16 décembre 2005 (état au 1^{er} mai 2017), RS 455, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2008/414/fr
- 51 Ordonnance sur la protection des animaux (OPAn), du 23 avril 2008 (état au 14 juillet 2020), RS 455.1, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2008/416/fr
- 52 Loi fédérale sur l'application du génie génétique dans le domaine non humain (Loi sur le génie génétique, LGG), du 21 mars 2003 (état au 1^{er} janvier 2018), www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2003/705/fr

53 Ordonnance de l'OSAV concernant la détention des animaux d'expérience, la production d'animaux génétiquement modifiés et les méthodes utilisées dans l'expérimentation animale (Ordonnance sur l'expérimentation animale), du 12 avril 2010 (état au 1^{er} mai 2010), RS 455.163, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2010/207/fr

54 Informations de l'OSAV sur les degrés de gravité en guise d'étalon de la contrainte, www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierversuche/schwe-regrad-gueterabwaegung.html et information technique de l'OFAG sur l'expérimentation animale – degrés de gravité 1.04. Cf. également 20, 21.

55 De 2008 à 2018 inclus, les commissions cantonales pour l'expérimentation animale ont reçu et évalué un total de 50 429 demandes d'expérimentation animale. Seules 97 d'entre elles ont été refusées, ce qui correspond à un taux de refus de 0,2%. Chaque année, 1030 nouvelles demandes sont déposées en moyenne, alors qu'environ 3600 expériences sur animaux autorisées les années précédentes sont encore en cours. Il est étonnant de constater que sur les plus de 50 000 demandes évaluées et approuvées, 6 900 autorisations n'ont pas du tout été utilisées. Cela signifie qu'il y a en moyenne 630 autorisations évaluées et accordées chaque année, pour lesquelles des coûts ont été occasionnés et des ressources mises à disposition, qui restent malgré tout inutilisées. Cf. 27. P 4, p. 14.

Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants:
www.stopogm.ch/dossier-animauxGM



Animaux de rente

Les méthodes biotechnologiques telles que l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro* et le transfert d'embryons influencent l'élevage depuis plus de 60 ans déjà. Elles ont non seulement permis de réduire les efforts d'élevage et d'augmenter les rendements, mais elles ont également renforcé la tendance à industrialiser l'élevage et la détention des animaux et à en faire de purs facteurs de production.

«La technique est désormais applicable à des fins scientifiques et pratiques», écrivaient des chercheurs américains dans la revue «Nature» en 1985, après avoir démontré pour la première fois sur des moutons, des cochons et des lapins que des animaux utilisés en agriculture pouvaient être modifiés génétiquement.¹ On ne sait pas exactement dans combien de projets et sur combien d'animaux cette technique a été utilisée depuis. Selon des articles de synthèse, il y a eu entre 1985 et 2015 au moins 70 projets dans lesquels des chercheurs ont tenté d'optimiser le patrimoine génétique de poulets, de bovins, de cochons, de chèvres ou de moutons à l'aide de méthodes de génie génétique classiques.^{2,3,4} Le succès de ces efforts est modeste, puisqu'ils n'ont abouti qu'à un seul produit dans le monde: aux États-Unis, le cochon GalSafe de l'entreprise Revivicor a été autorisé fin 2020. Sa viande doit être comestible pour les personnes allergiques à la viande de cochon.⁵ Les animaux ont été développés en premier lieu pour la médecine humaine; ainsi, des nerfs d'embryons de cochons GalSafe sont testés comme greffes sur des personnes souffrant de lésions nerveuses.⁶ Revivicor n'a pas l'intention de commercialiser elle-même les cochons GalSafe, mais recherche des entreprises partenaires intéressées par la vente de viande de porc à faible teneur en allergènes.⁷

Il y a plusieurs raisons au maigre bilan du génie génétique classique jusqu'à présent⁸. Il manque d'une part des constructions génétiques dont l'utilité est prouvée et qui permettraient d'optimiser le patrimoine génétique des animaux de rente pour l'élevage industriel. D'autre part, malgré un perfectionnement constant, les méthodes sont restées inefficaces et imprécises, ce qui explique que le transfert de gènes étrangers à l'espèce n'a pas seulement été laborieux, mais a souvent abouti à des animaux malades et incapables de se reproduire. De plus, il n'y avait guère d'espoir de succès commercial, car la population n'acceptait pas les aliments issus d'animaux GM.⁹ Les faibles chances de commercialisation ont eu pour conséquence que peu de fonds privés et publics ont été investis dans ces développements. Les coûts de production élevés – 25 000 dollars US pour un cochon GM, 500 000 dollars US pour un bœuf GM – font partie des facteurs qui ont limité le secteur de la recherche.^{10,11}

Aujourd'hui, le domaine connaît un essor considérable avec l'édition du génome et surtout avec CRISPR/Cas: 113 projets peuvent être trouvés sur Google Scholar pour la période de 2012 à 2021, dans lesquels les chercheurs veulent créer des animaux de rente modifiés génétiquement à l'aide des nouvelles techniques de génie génétique (NTGG) pour l'agriculture. L'animal qu'ils modifient le plus souvent est le cochon (38% des projets); le bœuf arrive en deuxième position (19,5%), suivi par le mouton (16%), la chèvre (16%) et la volaille (9%).

Il y a plusieurs raisons à cet essor. CRISPR/Cas est un outil qui permet de créer des modifications ciblées dans le patrimoine génétique des animaux d'élevage plus facilement, plus rapidement et à moindre coût que jamais auparavant.¹² Ce qui est particulièrement facile avec ce nouvel outil, c'est la production d'animaux dits knock-out, chez lesquels les deux copies d'un gène donné ont été désactivées. Chez les cochons, par exemple, cette technique permet de réduire le temps de production de trois à moins d'un an.¹³ Dans 60% des projets identifiés, des animaux knock-out ont également été créés.

Depuis le milieu des années 1980, l'élevage industriel expérimente des méthodes de génie génétique.

Intérêt commercial croissant

Une autre raison de ce boom est qu'avec CRISPR/Cas, des fonds publics sont de nouveau investis dans le développement d'animaux de rente GM.¹⁴ Le pays qui investit le plus dans ce domaine est la Chine.¹⁵ 60 % des 113 projets identifiés y ont été lancés. La Chine est surtout en tête pour l'édition du génome des chèvres (89 % des projets sur cet animal), des moutons (78 %) et des cochons (67 %). En deuxième et troisième position du classement des pays, on trouve les États-Unis et la Grande-Bretagne, où ont eu lieu respectivement près de 12 % et 8 % des 113 projets. Les pays de l'UE ne sont responsables que de 4,4 % des projets.

Avec l'arrivée de l'édition du génome, l'intérêt commercial pour les animaux de rente GM est également revenu. Plusieurs entreprises font avancer le développement, soit avec leurs propres programmes de recherche, soit en cofinçant des projets universitaires (voir tableau 2). Les deux sociétés les plus actives sont Genus et Recombinetics. Non seulement elles ont plusieurs projets en cours, mais elles sont déjà en contact avec les autorités d'homologation pour lancer leurs animaux de rente GM sur le marché. Le groupe britannique Genus, qui fait partie des leaders mondiaux de l'élevage de cochons et de bovins, veut par exemple lancer des cochons résistants au virus du syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP) – un agent pathogène répandu dans le monde entier, qui peut entraîner des troubles de la fertilité chez les truies et de la fièvre, des troubles de l'appétit et la mort chez les porcelets. Le groupe a déposé aux États-Unis une demande d'autorisation pour ses cochons résistants au SDRP.¹⁶ En Chine – le pays plus grand producteur et importateur de viande de porc au monde – Genus coopère avec le groupe de viande Beijing Capital Agribusiness pour faire homologuer ses cochons.¹⁷

L'entreprise américaine Recombinetics, spécialisée dans la production d'animaux issus des NTGG, et sa filiale Acceligen visent les marchés d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud et d'Australie.¹⁸ En Argentine, par exemple, elles veulent commercialiser des vaches sans cornes et tolérantes à la chaleur.¹⁹ Quant aux États-Unis, ils prévoient d'y vendre des cochons sans testicules.²⁰ Ils devraient rendre superflue la castration des porcelets mâles, habituellement pratiquée par les producteurs de viande pour éviter l'odeur de verrat dans la viande de porc.

Risques pour la santé et déréglementation inquiétante

Ce qui favorise également l'essor des animaux d'élevage issus des NTGG, c'est l'évolution de l'environnement réglementaire. Plusieurs pays – dont le Japon, le Canada, le Brésil, l'Argentine et l'Australie – ont décidé de réglementer les animaux de rente issus des NTGG qui sont dépourvus de gènes étrangers à l'espèce de manière moins stricte que les animaux de rente issus du génie génétique classique.²¹ Des groupes comme Genus et Recombinetics peuvent donc s'attendre à pouvoir vendre leurs produits sur plusieurs marchés sans tests de sécurité approfondis et sans étiquetage spécifique. Les avantages qui en découlent sont évidents: les entreprises peuvent économiser les coûts des tests de sécurité et, de surcroît, elles n'ont plus à craindre que la viande ou le lait de leurs animaux soient déclarés comme OGM et donc rejetés par les consommateurs.

La déréglementation n'est cependant pas généralisée. Aux États-Unis et en Chine, par exemple, des changements sont certes en discussion, mais ces deux pays continuent pour le moment de réglementer l'édition du génome chez les animaux d'élevage de manière aussi stricte que le génie génétique classique.²² Dans l'UE, la Commission européenne s'est prononcée fin avril 2021 contre

En Amérique du Sud, des recherches intensives sont menées sur des bovins GM sans cornes et tolérants à la chaleur. Pour l'Amérique du Nord, on prévoit des porcs GM sans testicules, afin d'éviter la castration.

une dérégulation et a décidé de continuer à soumettre les animaux de rente issus des NTGG à la législation sur le génie génétique.

Du point de vue de la protection des consommateurs, un assouplissement des prescriptions légales est préoccupant.²³ Si l'obligation d'étiquetage disparaît, les personnes qui ne veulent pas consommer de viande ou de produits laitiers issus d'animaux de rente issus des NTGG n'auront plus le choix. Et si les contrôles de sécurité prescrits sont assouplis ou confiés entièrement aux entreprises, la sécurité des produits issus d'animaux de rente modifiés par édition génomique ne serait pas garantie.

Deux raisons expliquent que l'édition du génome chez les animaux de rente puisse conduire à des produits peu sûrs. Premièrement, il peut rester dans le patrimoine génétique des animaux du matériel génétique introduit dans les cellules animales intentionnellement ou non intentionnellement au cours du processus de fabrication.^{24, 25} Le taureau nommé Buri, édité par Recombinetics, en est un exemple. L'entreprise américaine voulait l'utiliser pour élever le troupeau de vaches sans cornes qu'elle prévoyait de lancer sur le marché brésilien et qu'elle annonçait toujours comme des vaches génétiquement pures à 100%. Mais des collaborateurs de la FDA ont découvert que Buri possédait dans son patrimoine génétique, en plus de la modification conduisant à l'absence de cornes, des gènes de résistance aux antibiotiques provenant de bactéries qui avaient été introduites dans les cellules lors de la production pour des raisons techniques.²⁶

La deuxième raison de l'incertitude est que les outils d'édition du génome ne fonctionnent pas sans erreur et peuvent donc laisser des modifications involontaires dans le patrimoine génétique des animaux.^{27, 28} De telles modifications involontaires peuvent conduire à ce que les animaux édités produisent des protéines entièrement nouvelles ou à ce que certaines protéines déjà présentes soient produites en plus grande quantité ou au contraire en quantité moindre qu'auparavant. Comme ces conséquences peuvent avoir une influence sur la sécurité alimentaire, des collaborateurs de la FDA plaident pour que les produits issus d'animaux édités génétiquement soient soumis à un contrôle de sécurité par le gouvernement.²⁹

Le risque d'erreur dans l'édition du génome n'affecte pas seulement la protection des consommateurs, mais aussi celle des animaux. En effet, des modifications involontaires du patrimoine génétique peuvent avoir une influence négative sur la santé et le bien-être des animaux édités.³⁰ Le bien-être et la santé des animaux sont en outre souvent affectés lorsque l'édition du génome est combinée à la technique de transfert de noyau cellulaire – autrement dit, le clonage. Même 25 ans après la brebis Dolly – le premier animal cloné au monde – cette technique est encore très inefficace, puisque seulement 1 à 5% des embryons clonés transférés dans une mère porteuse donnent naissance à une descendance.³¹ Par ailleurs, les animaux clonés souffrent souvent de problèmes de santé, tels qu'une insuffisance cardiaque ou hépatique, une déficience immunitaire, des problèmes respiratoires ou une pression sanguine élevée dans le circuit pulmonaire.^{32, 33} Perisse et al. (2021) ont récemment déterminé la fréquence de la combinaison de l'édition du génome et de la technique de clonage³⁴: parmi les projets où des gènes sont insérés dans le patrimoine génétique d'animaux au moyen de l'édition, près de 90% utilisent la technique de clonage. Pour les projets dans lesquels des gènes sont supprimés, la proportion est d'environ 50%.

Les objectifs de l'édition du génome des animaux de rente (voir tableau 1) doivent également être évalués de manière critique du point de vue du bien-

Si l'obligation d'étiquetage est supprimée, les consommateurs perdront la liberté de choisir s'ils veulent manger des produits génétiquement modifiés ou pas.

Tableau 1: Caractéristiques générées par l'édition du génome chez les animaux d'élevage

Animal de rente	Caractéristiques
Cochon	Plus de viande, tolérance au froid, viande maigre, croissance plus rapide, meilleure conversion alimentaire (rapport entre le volume de nourriture ingérée et le gain de production obtenu), saignée améliorée, lait avec lactoferrine, marbrures plus fines, changement de sexe, résistance à la peste porcine africaine, résistance à la peste porcine classique, résistance au SDRP, résistance à la TGE, résistance à la PED, absence de cellules germinales
Bœuf/vache	Plus de viande, tolérance à la chaleur, absence de cornes, changement de sexe, résistance à l'ESB, résistance à la tuberculose, lait pauvre en lactose, lait pauvre en allergènes, viande pauvre en allergènes, absence de cellules germinales
Poulet	Plus de viande, moins de graisse abdominale, stérilité, identification du sexe, œufs à faible teneur en allergènes, résistance à la leucose
Mouton	Plus de viande, plus de descendants, plus de graisse jaune, croissance accélérée, poils plus longs, résistance aux germes de Jaag, absence de cellules germinales
Chèvre	Plus de viande, plus de descendants, plus de laine, résistance à la tremblante, absence de cellules germinales, lait pauvre en allergènes, viande plus saine
Lapin	Plus de viande
Caille	Plus de viande

ESB: encéphalopathie spongiforme bovine; PED: diarrhée épizootique porcine; SDRP: syndrome dysgénésique et respiratoire porcine; TGE: gastro-entérite transmissible

Le but de la majorité des projets sur l'édition du génome des animaux est de produire des animaux qui fournissent plus de viande.

Tableau 2: Entreprises qui développent – ou participent au développement – des animaux modifiés par édition du génome

Société	Pays	Espèce animale et objectif de l'édition du génome
Avantea	Italie	Bœuf: viande pauvre en allergènes
Biopharm	République tchèque	Poulet: résistance à la leucose
Cobb Europe*	Pays-Bas	Poulet: absence de cellules germinales et résistance à la chaleur
Cosmo Bio	Japon	Poulet: œufs à faible teneur en allergènes
DNA Swine Genetics	États-Unis	Cochon: évitement de la castration (avec Recombinetics)
eggXYt	Israël	Poulet: identification du sexe, résistance à la grippe
EW Group	Allemagne	Poulet: résistance à l'ALV
Genus	Royaume-Uni	Cochon: absence de cellules germinales, résistance à la PPA, au SDRP et à la TGE. Vache/bœuf: plus de viande, absence de cellules germinales, résistance à l'ESB (avec RenOVate) et à la grippe. Chèvre: absence de cellules germinales. Mouton: plus de viande
Guangdong Yihao Food	Chine	Cochon: résistance au SDRP
Hendrix Génétique	États-Unis	Cochon: évitement de la castration (avec Recombinetics)
Kheiron	Argentine	Vache/bœuf: plus de viande, absence de cornes, tolérance à la chaleur (avec Recombinetics)
LartBio	Corée du Sud	Bœuf: plus de viande
Livestock Improvement Co.	Nouvelle-Zélande	Vache/bœuf: adaptation au changement climatique
Recombinetics/ Acceligen	États-Unis	Poulet: absence de cellules germinales. Vache/bœuf: lait pauvre en allergènes, tolérance à la chaleur, absence de cornes, résistance à la tuberculose. Mouton: plus de viande. Cochon: évitement de la castration, résistance à la fièvre aphteuse. Chèvre: poils plus longs
RenOVate	États-Unis	Vache/bœuf: résistance à l'ESB (avec Genus). Cochon: absence de cellules germinales
Shandong Landsee Génétique	Chine	Cochon: résistance au SDRP et à la TGE
Semex	États-Unis	Vache: absence de cornes (avec Recombinetics)
ToolGen	Corée du Sud	Cochon: plus de viande
Wens Foodstuff	Chine	Cochon: résistance au SDRP et amélioration de la conversion alimentaire

*Cobb est une filiale de Tyson Foods.

ALV: virus de la leucose aviaire; ASP: peste porcine africaine; ESB: encéphalopathie spongiforme bovine; MSK: fièvre aphteuse;

PED: diarrhée épizootique porcine; PPA: peste porcine africaine; SDRP: syndrome dysgénésique et respiratoire porcine; TGE: gastro-entérite transmissible.

être des animaux. Par exemple, 35 % des 113 projets identifiés ont été réalisés pour produire des animaux modifiés par édition génomique qui fournissent plus de viande que d'habitude. La plupart du temps, un gène de la myostatine appelé MSTN, qui inhibe naturellement la croissance musculaire, est désactivé. C'est surtout chez les cochons que les chercheurs tentent d'augmenter la production de muscles^{25, 36, 37, 38}, mais des projets de ce type existent également chez les bovins³⁹, les poulets⁴⁰, les moutons⁴¹, les chèvres⁴², les caillies⁴³ et les lapins⁴⁴. Ces projets ne réduisent pas seulement les animaux à de simples fournisseurs de viande, ils les rendent aussi souvent malades. Chez les cochons, par exemple, l'inactivation du gène de la myostatine peut conduire à des animaux qui ont des pattes anormales et qui meurent dans les jours qui suivent leur naissance.^{45, 46, 47}

Certains projets d'édition du génome sont prétendument menés dans le but d'améliorer le bien-être des animaux, mais ils doivent également être évalués de manière critique. L'un d'entre eux est la production de vaches laitières sans cornes. Elle vise à rendre superflu l'écornage mécanique des veaux, souvent pratiqué aujourd'hui pour éviter les blessures des animaux et des humains dans les étables.^{48, 49} Même si cela présente des avantages pour le bien-être des animaux – des millions de veaux ne devraient plus être écornés –, les vaches sans cornes pourraient finalement être exploitées de manière plus intensive, à leur détriment, car elles auraient besoin de moins de place dans l'étable.⁵⁰ Une étude réalisée à la demande de TA-Swiss estime en outre que la production de vaches sans cornes est discutable, car il serait possible de renoncer à l'écornage en modifiant les conditions d'élevage de manière à respecter les animaux.⁵¹

Des projets d'édition du génome qui visent à rendre superflue la castration des porcelets mâles à l'engrais sont aussi censés améliorer le bien-être animal. L'émasculature est aujourd'hui l'une des méthodes permettant d'éviter l'odeur de verrat, qui gêne pour certaines personnes le plaisir de manger de la viande de porc mâle. Une méthode alternative consisterait à utiliser des porcelets mâles modifiés de manière à former des organes sexuels femelles⁵² ou à naître sans testicules.⁵³ La modification génétique n'est pourtant pas nécessaire, comme le montre l'immunocastration.⁵⁴ La vaccination avec la substance active Improvac repousse le début de la puberté des verrats au-delà de la date d'abattage et offre ainsi dès aujourd'hui une alternative respectueuse des animaux à la castration chirurgicale.

L'essor du développement des animaux de ferme issus des NTGG ne survient pas seulement à un moment où la société se préoccupe de plus en plus du bien-être des animaux de ferme élevés de manière industrielle et où de plus en plus de personnes dans de nombreux pays réclament des conditions d'élevage plus respectueuses des animaux.⁵⁵ Elle coïncide également avec une période où la demande de viande et de produits laitiers issus de l'élevage intensif alimente la crise du climat et de la biodiversité et où un nombre croissant de chercheurs et d'institutions appellent à réduire la consommation de produits d'origine animale.^{56, 57} Comment le développement d'animaux de rente issus des NTGG contribue-t-il à résoudre les problèmes existants? Un rapport de l'organisation environnementale Friends of the Earth International conclut que l'édition du génome est principalement utilisée pour mieux adapter les animaux d'élevage aux conditions des systèmes d'élevage industriels.⁵⁸ À une époque où moins de viande et de produits laitiers signifierait plus de protection du climat, de la biodiversité et des animaux, un secteur de recherche visant à renforcer l'élevage industriel se trouve paradoxalement en plein essor...

Souvent, les projets d'édition du génome sont prétendument motivés par le bien-être des animaux. En y regardant de plus près, il apparaît clairement que les intérêts économiques prévalent.

L'édition du génome est utilisée pour mieux adapter les animaux de ferme aux conditions des systèmes d'élevage industriels.

Suisse

Le gouvernement suisse a précisé fin juin 2021 qu'il entendait réglementer les NTGG de la même manière que le génie génétique classique.⁵⁹ Il est donc également clair que l'élevage et l'importation d'animaux de rente édités par CRISPR/Cas sont interdits en Suisse. En effet, la Loi suisse sur le génie génétique (LGG) n'autorise la modification génétique des vertébrés que si elle est effectuée à des fins de recherche, de thérapie et de diagnostic sur l'homme ou les animaux. Cette limitation du génie génétique chez les animaux de rente remonte à une votation populaire de 1992. Les trois quarts des votants ont alors approuvé un nouvel article de la Constitution fédérale qui stipule que les interventions de génie génétique sur les animaux doivent tenir compte de la dignité de la créature.⁶⁰ Le Parlement a finalement mis en œuvre cette exigence en 2003 en introduisant dans la LGG la restriction décrite ci-dessus.

Le renoncement aux animaux de rente GM est conforme à la Constitution fédérale suisse pour une deuxième raison. Celle-ci stipule en effet que l'agriculture doit être orientée vers le marché. Or, le marché n'est pas favorable aux animaux de rente GM, car la majorité de la population suisse est critique, voire hostile, à l'utilisation du génie génétique dans l'élevage.⁶¹

Le fait que la production d'animaux de rente obtenus par édition génomique ou par les techniques du génie génétique classique soit majoritairement associée à la technique du clonage – une autre technique jugée de manière critique par la population – est une raison supplémentaire de renoncer aux animaux de rente GM.

En Suisse, le clonage d'animaux de rente serait actuellement en principe possible et des descendants d'animaux clonés ont déjà été importés, mais la branche renonce volontairement depuis 2019 aux animaux clonés et à leurs descendants.^{62, 63} Elle devrait ainsi s'assurer des ventes dans l'UE où le Parlement européen a présenté un projet de loi visant à interdire le clonage d'animaux de rente et l'utilisation de la descendance de clones.^{64, 65}

Comme la Suisse importe des œufs, de la viande, de la laine et des produits génétiques (sperme, embryons et ovules), les produits d'origine animale provenant d'animaux de rente issus des NTGG seront inévitablement importés en Suisse à l'avenir. Pour faire respecter les prescriptions en vigueur, il sera donc nécessaire d'introduire des contrôles des OGM et de développer des méthodes de détection des produits animaux édités génétiquement (voir à ce sujet COGEM 2018⁶⁶ ou van der Berg et al.⁶⁷). La Confédération et les cantons sont ici appelés à relever ces futurs défis.

Si les animaux de rente issus des NTGG et leurs produits trouvent le chemin du commerce international, de nouvelles questions juridiques pourraient surgir, selon le produit et l'animal. Il faudra par exemple déterminer si la laine de moutons ou de chèvres issus des NTGG peut être commercialisée en Suisse. La question de l'utilisation d'animaux conçus avec du sperme de pères dits de substitution devrait également être clarifiée. Ce procédé est actuellement employé pour les poules, les bovins, les moutons, les cochons et les chèvres.^{68, 69, 70, 71} Ces pères ont en commun le fait que, bien qu'ils ne puissent pas produire leurs propres spermatozoïdes en raison d'une modification génétique, ils restent capables de produire des spermatozoïdes d'un autre mâle après une transplantation de cellules souches. Avec des pères de substitution issus des NTGG, il devrait être possible de diffuser plus rapidement des animaux de rente ayant une valeur génétique élevée. Il reste à déterminer si les animaux issus de spermatozoïdes non modifiés mais produits par des pères de substitution issus des NTGG doivent être réglementés juridiquement.

L'élevage et l'importation d'animaux génétiquement modifiés sont encore interdits en Suisse.

Les entreprises suisses renoncent volontairement à importer des animaux clonés. Dans l'UE, une interdiction est en discussion.

Dans le cas d'un commerce international, il y aurait de nouvelles incertitudes juridiques: La laine de moutons génétiquement modifiés serait-elle commercialisable en Suisse? Comment réglementer les spermatozoïdes produits par des pères de substitution?

Les milieux industriels et scientifiques demandent actuellement que les organismes issus de l'édition génomique soient exclus du champ d'application de la LGG. S'ils obtenaient gain de cause, les animaux de rente modifiés par édition génomique pourraient également être produits en Suisse. Une déréglementation pourrait en outre conduire à ce que des produits d'animaux de rente GM se retrouvent dans les rayons sans être étiquetés ni soumis à un contrôle de sécurité. On peut douter que cela soit dans l'intérêt des consommateurs. Une déréglementation pourrait également présenter des inconvénients pour les entreprises de production, car elle risquerait de saper la confiance dans la qualité élevée de l'élevage d'animaux de rente et de la sélection animale indigènes.

- 1 Hammer RE, Pursel VG et al. 1985 Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection. *Nature* 315 (6021): 680–683.
- 2 Niemann H, Kues WA 2007 Transgenic farm animals: an update. *Reproduction, Fertility and Development* 19 (6): 762–770.
- 3 Tan WS, Carlson DF et al. 2012 Precision editing of large animal genomes. *Advances in Genetics* 80: 37–97.
- 4 Laible G, Wie J, Wagner S 2015 Improving livestock for agriculture—technological progress from random transgenesis to precision genome editing heralds a new era. *Biotechnology Journal* 10 (1): 109–120.
- 5 Dolgin E 2021 First GM pigs for allergies. Could xenotransplants be next? *Nature Biotechnology* 39 (4): 397–400.
- 6 Katiyar KS, Burrell JC et al. 2021 Biomanufacturing of Axon-Based tissue engineered nerve grafts using porcine GalSafe neurons. *Tissue Engineering Part A*, version imprimée à paraître.
- 7 Cf. 5.
- 8 Georges M, Charlier C, Hayes B 2019 Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nature Reviews Genetics* 20 (3): 135–156.
- 9 Ribeiro TG, Barone B, Behrens JH 2016 Genetically modified foods and their social representation. *Food Research International* 84: 120–127.
- 10 Tizard M, Hallermann E et al. 2016 Strategies to enable the adoption of animal biotechnology to sustainably improve global food safety and security. *Transgenic Research* 25 (5): 575–595.
- 11 Van Eenennaam AL, De Figueiredo Silva F, Trott JF, Zilberman D 2021 Genetic engineering of livestock: The opportunity cost of regulatory delay. *Annual Review of Animal Biosciences* 9: 453–478.
- 12 Lamas-Toranzo, I Guerrero-Sanchez J et al. 2017 CRISPR is knocking on barn door. *Reproduction in Domestic Animals* 52: 39–47.
- 13 Yao J, Huang J, Zhao J 2016 Genome editing revolutionize the creation of genetically modified pigs for modeling human diseases. *Human Genetics* 135 (9): 1093–1105.
- 14 Cf. 11.
- 15 Cohen J 2019 The CRISPR animal kingdom. *Science* 365: 426–429.
- 16 Genus 2021 Our strategic progress: Genus R&D. www.genusplc.com/about-us/our-strategic-progress/genus-rd/
- 17 PIC 2019 Genus continues to advance PRRS resistance global initiative. <https://gb.pic.com/2019/05/16/genus-continues-to-advance-prrs-resistance-global-initiative-new-strategic-collaboration-in-china-with-beijing-capital-agri-business/>
- 18 Ledford H 2019 Gene-edited animal creators look beyond US market. *Nature* 566: 433–435.
- 19 USDA 2021 Argentina: Agricultural biotechnology annual. Attaché Report (GAIN). www.fas.usda.gov/data/argentina-agricultural-biotechnology-annual-4
- 20 Sonstegard TS, Fahrenkrug Sc, Carlson D 2017 Precision animal breeding to make genetically castrated animals for improved animal welfare and alternative breeding applications. *Journal of Animal Science* 95: 149.
- 21 McFarlane GR, Salvesen HA, Sternberg A, Lillico SG 2019 On-farm livestock genome editing using cutting edge reproductive technologies. *Frontiers in Sustainable Food Systems* 3: 106.
- 22 Fan Z, Mu Y et al. 2021a Social acceptance for commercialization of genetically modified food animals. *National Science Review* 8 (8): nwab067.
- 23 EC 2021 Response to the Council's request under Article 241 TFEU, by way of Council Decision (EU) 2019/1904 of 8 November 2019. https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_letter.pdf.
- 24 Lema M 2021 Regulatory assessment of off-target changes and spurious DNA insertions in gene-edited organisms for Agri-food use. *Journal of Regulatory Science* 9 (1): 1–15.
- 25 Epstein LR, Lee SS, Miller MF, Lombardi HA 2021 CRISPR, animals, and FDA oversight: Building a path to success. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118 (22): e2004831 117.
- 26 Norris AL, Lee SS et al. 2020 Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38 (2): 163–164.
- 27 Cf. 24.
- 28 Cf. 25.
- 29 Solomon SM 2020 Genome editing in animals: why FDA regulation matters. *Nature Biotechnology* 38 (2): 142–143.
- 30 Bailey J 2019 Genetic modification of animals: Scientific and ethical issues. In: Herrmann K, Jayne K, eds., *Animal Experimentation: Working towards a paradigm change*, Vol. 22. Brill Human Animal Studies Series, 443–479. Leiden: Brill.
- 31 Van der Berg JP, Kleter GA, Kok EJ 2019 Regulation and safety considerations of somatic cell nuclear transfer-cloned farm animals and their offspring used for food production. *Theriogenology* 135: 85–93.
- 32 Gouveia C, Huyser C, Egli D, Pepper MS 2020 Lessons learned from somatic cell nuclear transfer. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (7): 2314.
- 33 Mrowiec P, Bugno-Poniewierska M 2022 Technical, biological and molecular aspects of somatic cell nuclear transfer – a review. *Annals of Animal Science*.
- 34 Perisse IV, Fan Z et al. 2020 Improvements in gene editing technology boost its applications in livestock. *Frontiers in Genetics* 11: 614688.
- 35 Wei YY, Zhan QM et al. 2020 Efficient CRISPR/Cas9-mediated gene editing in Guangdong small-ear spotted pig cells using an optimized electrotransfection method. *Biotechnology Letters* 42: 2091–2109.
- 36 Zhu XX, Zhan QM et al. 2020 CRISPR/Cas9-mediated MSTN disruption accelerates the growth of Chinese Bama pigs. *Reproduction in Domestic Animals* 55 (10): 1314–1327.
- 37 Dingwei P, Ruigiang L et al. 2021 Editing the cystine knot motif of MSTN enhances muscle development of Liang Guang Small Spotted pigs. *Yi Chuan=Hereditas* 43 (3): 261–270.
- 38 Fan Z, Liu Z et al. 2021b Long-term, multidomain analyses to identify the breed and allelic effects in MSTN-edited pigs to overcome lameness and sustainably improve nutritional meat production. *Science China Life Sciences* 1–14.
- 39 Gim GM, Kwon DH et al. 2021 Production of MSTN-mutated cattle without exogenous gene integration using CRISPR-Cas9. *Biotechnology Journal* 2100198.
- 40 Kim GD, Lee JH et al. 2020 Generation of myostatin-knockout chickens mediated by D10A-Cas9 nickase. *The FASEB Journal* 34 (4): 5688–5696.
- 41 Zhang Y, Wang Y, Yulin B 2019a CRISPR/Cas9-mediated sheep MSTN gene knockout and promote sMSCs differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry* 120(2): 1794–1806.
- 42 Zhang J, Liu J et al. 2019b Comparison of gene editing efficiencies of CRISPR/Cas9 and TALEN for generation of MSTN knock-out cashmere goats. *Theriogenology* 132: 1–11.
- 43 Lee J, Kim DH, Lee K 2020 Muscle hyperplasia in Japanese quail by single amino acid deletion in MSTN propeptide. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (4): 1504.
- 44 Lv Q, Yuan L et al. 2016 Efficient generation of myostatin gene mutated rabbit by CRISPR/Cas9. *Scientific Reports* 6 (1): 1–8.

- 45 Kang Q, Hu Y et al. 2014 Improving pig genetic resistance and muscle production through molecular biology. In: Proceedings of the 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production (pp. 17-22).
- 46 Wang K, Ouyang H et al. 2015 Efficient generation of myostatin mutations in pigs using the CRISPR/Cas9 system. *Scientific Reports* 5 (1): 16623.
- 47 Zou Y, Li Z et al. 2018 An FBXO40 knockout generated by CRISPR/Cas9 causes muscle hypertrophy in pigs without detectable pathological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 498 (4): 940-945.
- 48 Carlson DF, Lancto CA et al. 2016 Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34 (5): 479-481.
- 49 Schuster F, Aldag F et al. 2020 CRISPR/Cas12a mediated knock-in of the Polled Celtic variant to produce a polled genotype in dairy cattle. *Scientific Reports* 10: 13570.
- 50 Cf. 30.
- 51 Lang A, Spök A, Gruber M 2019 Genome Editing - Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung. TA-SWISS 70/2019. <https://vdf.ch/genome-editing-interdisziplinäre-technikfolgenabschätzung.html>
- 52 Kurtz S, Lucas-Hahn A et al. 2021 Knockout of the HMG domain of the porcine SRY gene causes sex reversal in gene-edited pigs. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118 (2): e2008743118
- 53 Sonstegard TS, Fahrenkrug SC, Carlson D 2017 Precision animal breeding to make genetically castrated animals for improved animal welfare and alternative breeding applications. *Journal of Animal Science* 95: 149.
- 54 Kress K, Millet S et al. 2019 Sustainability of pork production with immunocastration in Europe. *Sustainability* 11 (12): 3335.
- 55 Temple D, Manteca X 2020 Animal welfare in extensive production systems is still an area of concern. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 154.
- 56 Benning R, Brümmer M et al. 2021 Fleischatlas 2021. Heinrich-Böll-Stiftung, Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland und Le Monde Diplomatie. www.boell.de/sites/default/files/2021-01/Fleischatlas2021_0.pdf
- 57 Benton TG, Bieg C et al. 2021 Food system impacts on biodiversity loss. Three levers for food system transformation in support of nature. Chatham House, London. www.chathamhouse.org/sites/default/files/2021-02/2021-02-03-food-system-biodiversity-loss-benton-et-al_0.pdf
- 58 Cotter J, Perls D 2019 Genetically engineered animals: from lab to factory farm. *Friends of the Earth U.S.* https://1bps6437gg8c169i0y1drtgzwpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/09/FOE_GManimalsReport_Final-Print-1.pdf
- 59 Conseil fédéral 2021 Message concernant la modification de la loi sur le génie génétique (prolongation du moratoire sur la mise en circulation d'organismes génétiquement modifiés). <https://www.fedlex.admin.ch/eli/fga/2021/1655/fr>
- 60 Errass C 2016 Genetic technology and food safety: Country Report - Switzerland. In: R. Norer (ed.), *Genetic Technology and Food Safety, Ius Comparatum - Global Studies in Comparative Law* 14. Springer, Cham.
- 61 OFAG 2018 Stratégie de sélection animale à l'horizon 2030. Office fédéral de l'agriculture, Berne. <https://www.news.admin.ch/news/message/attachments/52497.pdf>
- 62 Stöhr P 2020 Klon-Nachwuchs unerwünscht. *Tierwelt*. www.tierwelt.ch/news/nutztiere/klon-nachwuchs-unerwuenscht
- 63 Agriquali 2022 Assurance Qualité Viande Suisse. https://www.qm-schweizerfleisch.ch/images/dokumente/fr/QM-Richtlinie_2022-01_frz.pdf
- 64 Parlement Européen 2015 Clonage des animaux élevés et reproduits à des fins agricoles. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2015-0285_FR.html
- 65 Rojek B 2021 Animal cloning. Legislative Train Schedule. European Parliament. www.europarl.europa.eu/legislative-train/theme-a-european-green-deal/file-cloning-of-animals
- 66 COGEM 2018 CRISPR & animals: Implications of genome editing for policy and society. Policy Reports CGM/180501-01. Commissie Genetische Modificatie, Bilthoven. https://cogem.net/app/uploads/2019/07/CGM180501-01-CRISPR-Animals-Implications-Genome-Editing-2018_HR1.pdf
- 67 Van der Berg JP, Kleter GA et al. 2020 Developments in genetic modification of cattle and implications for regulation, safety and traceability. *Frontiers of Agricultural Science and Engineering* 7 (2): 136-147.
- 68 Park KE, Kaucher AV et al. 2017 Generation of germline ablated male pigs by CRISPR/Cas9 editing of the NANOS2 gene. *Scientific Reports* 7: 40176.
- 69 Ciccarelli M, Giassetti MI et al. 2020 Donor-derived spermatogenesis following stem cell transplantation in sterile NANOS2 knockout males. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (39): 24195-24204.
- 70 McLean ZL, Appleby SJ et al. 2021 Testes of DAZL null neonatal sheep lack prospermatogonia but maintain normal somatic cell morphology and marker expression. *Molecular Reproduction and Development* 88 (1): 3-14.
- 71 Ballantyne M, Woodcock M et al. 2021 Direct allele introgression into pure chicken breeds using Sire Dam Surrogate (SDS) mating. *Nature Communications* 12 (1): 1-10.

Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants: www.stopogm.ch/dossier-animauxGM



Poissons de consommation

Aucun secteur alimentaire ne connaît une croissance aussi forte que la production industrielle de poissons destinés à la consommation humaine – cette production a augmenté de plus de 5 % par an en moyenne depuis 2001 et, selon la FAO, la consommation humaine de poissons d'élevage dépasse depuis longtemps celle de poissons sauvages.¹ La majorité des plus de 200 espèces actuellement élevées en aquaculture sont encore peu domestiquées.² Mais pour certaines espèces de poissons particulièrement importantes sur le plan commercial, l'élevage de variétés domestiquées a fait son entrée.

Depuis le milieu des années 1990, des techniques de génie génétique sont également utilisées. C'est à cette époque que des gènes étrangers à l'espèce ont pu être introduits pour la première fois dans le patrimoine génétique de la carpe et de la truite arc-en-ciel.^{3,4} Aujourd'hui, cette intervention est possible chez plus de 30 espèces. Parmi les propriétés que les chercheurs ont voulu obtenir par ces manipulations, on trouve la stérilité, la tolérance au froid et la résistance aux maladies.^{5,6} Mais l'objectif le plus souvent poursuivi a été d'accélérer la croissance des poissons. Qu'il s'agisse de saumons, de brochets, de carpes, de poissons-chats, de tilapias ou de truites, les chercheurs ont essayé de créer des variantes qui atteignent leur poids d'abattage plus rapidement que d'habitude en transférant des gènes d'hormones de croissance supplémentaires, généralement étrangers à l'espèce. À plusieurs reprises, les gènes hormonaux supplémentaires ont entraîné la naissance d'animaux présentant des anomalies, comme des formes de crâne modifiées ou une fertilité réduite.⁷

Jusqu'à présent, un seul de ces projets a débouché sur un produit commercial: le saumon AquAdvantage de l'entreprise américaine Aquabounty. En 2015, vingt ans après le dépôt de la demande d'autorisation, ce poisson GM à croissance rapide a été autorisé à la consommation aux États-Unis, puis au Canada et au Brésil.^{8,9,10} Aquabounty cherche à obtenir d'autres autorisations en Chine, en Israël et en Argentine (voir tableau 1). Même si une carpe GM à croissance rapide est sur le point d'être autorisée en Chine¹¹, le bilan de l'utilisation du génie génétique jusqu'à présent reste maigre. Cela pourrait changer grâce à l'édition du génome, car deux poissons de consommation GM ont déjà reçu le feu vert des organismes d'autorisation (voir tableau 1). En Argentine, l'autorité compétente a décidé fin 2018 de ne pas réglementer en tant qu'OGM un tilapia du Nil édité par Aquabounty, ouvrant ainsi la voie à sa commercialisation.¹² En 2021, le Japon a classé une dorade rouge GM de la start-up Regional Fish comme non-OGM et l'a donc déréglémentée.¹³ Dans les deux cas, les entreprises ont désactivé le gène de la myostatine, ce qui permet aux animaux de grandir plus rapidement.^{14,15}

Un coup d'œil dans les laboratoires des entreprises de pisciculture montre que d'autres poissons GM devraient arriver sur le marché à l'avenir. L'édition du génome s'y est rapidement répandue depuis le développement de CRISPR/Cas, et plusieurs groupes de travail dans le monde s'activent dans à l'édition de poissons pour l'aquaculture.^{16,17,18} Ainsi, le moteur de recherche Google Scholar permet de trouver, pour la période 2014-2021, 37 publications décrivant la production de poissons comestibles et présentant des caractéristiques intéressantes sur le plan commercial.

Parmi ces publications, 48 % proviennent de chercheurs en Chine. Les États-Unis sont en deuxième position (13 %). Six publications (16 %) proviennent de pays européens: trois de Norvège et trois autres respectivement de République tchèque, de France et du Royaume-Uni.

Depuis le milieu des années 1990, on expérimente le génie génétique sur les poissons de consommation. Le succès est modeste.

La majorité des projets d'édition du génome visent à modifier les poissons de manière à rendre leur élevage dans des fermes aquacoles plus productif et donc plus rentable. Par exemple, 38% des publications concernent des recherches visant à augmenter la croissance des animaux en désactivant le gène de la myostatine. Outre le tilapia du Nil et la daurade rouge, déjà mentionnés plus haut, cet objectif est poursuivi pour neuf autres espèces (voir tableau 2). Un objectif souvent visé est également de contrôler le sexe des poissons au moyen de l'édition du génome. Étant donné que chez de nombreuses espèces de poissons, les femelles et les mâles ne grandissent pas de la même manière, les entreprises aquacoles sont intéressées par le maintien de populations d'un seul sexe. Chez la carpe, par exemple, les femelles sont privilégiées car leur taux de croissance est 10% plus élevé que celui des mâles. Avec CRISPR/Cas, les chercheurs veulent maintenant modifier le patrimoine génétique des carpes de sorte que les accouplements des animaux modifiés ne produisent que des femelles.¹⁹ Des projets visant à créer des populations d'un seul sexe existent également chez le tilapia du Nil²⁰, la plie cynoglosse²¹, la plie olive²² et le poisson-chat à tête jaune²³.

Outre l'optimisation de la croissance, les chercheurs tentent également de mieux adapter les poissons aux conditions de l'élevage de masse. Dans certains cas, cela pourrait certes atténuer quelque peu la souffrance des animaux, mais cela devrait par ailleurs renforcer la volonté d'augmenter la production. Dans le cas du thon du Pacifique Nord par exemple, la production de variantes à nage lente devrait réduire les pertes qui surviennent dans les enclos étroits parce que les poissons rapides se heurtent aux parois²⁴. Au lieu d'ajuster la taille des enclos au comportement des poissons pour des raisons de bien-être animal, l'adaptation se fait par manipulation sur le patrimoine génétique des thons.

Le patrimoine génétique du saumon doit quant à lui être configuré dans le cadre de plusieurs projets pour l'élevage dans des cages en filet étroites. Dans le projet CrispResist, par exemple, auquel participe l'entreprise d'élevage de saumons Benchmark Genetics, les chercheurs veulent rendre les poissons résistants à la lysine.²⁵ Ce parasite a un effet dévastateur dans les élevages aquacoles, car il peut se propager rapidement d'un poisson à l'autre dans les enclos très peuplés. Une autre maladie des saumons qui pose problème dans l'élevage intensif est la nécrose du pancréas causée par un virus. Le groupe d'élevage Hendrix Genetics soutient ici un projet CRISPR/Cas visant à rendre les saumons résistants au virus.²⁶ Autre adaptation: les éleveurs de saumons ont récemment commencé à nourrir les animaux carnivores avec des aliments végétaux. En conséquence, les poissons stockent moins d'acides gras oméga-3, ce qui réduit les effets bénéfiques des aliments à base de saumon pour la santé humaine. La solution consiste à créer des saumons CRISPR/Cas qui, malgré une alimentation végétale, accumulent une grande quantité d'acides gras oméga-3.^{27, 28, 29} Enfin, pour éviter que les saumons d'élevage qui s'échappent des fermes aquacoles offshore ne s'accouplent avec des saumons sauvages, les chercheurs travaillent également à rendre les saumons d'élevage stériles grâce à CRISPR/Cas.^{30, 31} L'une des entreprises impliquées est Aquagen.³² Pour celle-ci, les saumons stériles ne sont pas seulement intéressants parce qu'ils empêchent ces accouplements indésirables avec des saumons sauvages. Ils offrent aussi deux autres avantages sur le plan économique³³: premièrement, ils protègent la propriété intellectuelle des entreprises d'élevage. Deuxièmement, ils n'ont pas de maturité prématurée, qui est souvent associée à une croissance réduite, à une qualité de chair moindre et à une plus grande sensibilité aux maladies.

La majorité des projets d'édition du génome vise principalement à augmenter la croissance et la taille des poissons.

On envisage des saumons génétiquement modifiés pour l'élevage dans des cages en filet étroites.

Tableau 1: Poissons de consommation GM autorisés ou déréglementés

Poisson	Société	Propriété	Autorisation/déréglementation
Génie génétique classique			
Saumon atlantique	Aquabounty	Croissance accrue	États-Unis, Canada, Brésil
Édition du génome			
Tilapia du Nil	Aquabounty	Croissance accrue	Argentine
Dorade rouge	Institut régional du poisson	Croissance accrue	Japon

Tableau 2: Caractéristiques générées par l'édition du génome chez les espèces de poissons comestibles

Propriété	Espèce de poisson
Croissance accrue	Poisson-chat à tête jaune, barbue de rivière, carpe commune, tilapia du Nil, plie olive, loche asiatique, truite arc-en-ciel, carpe de Wuchang, pagre du Japon, fugu tigre
Contrôle du sexe	Poisson-chat à tête jaune, plie cynoglosse, carpe, tilapia du Nil, plie olive, truite arc-en-ciel
Résistance aux maladies	Carpe commune, carpe herbivore, saumon, flet olive, Rohu
Changement de couleur de peau	Saumon, carpe, tilapia du Nil
Stérilité	Barbue de rivière, saumon, tilapia du Nil
Comportement de nage	Thon rouge du Pacifique
Taux d'acides gras oméga-3 plus élevé	Saumon

Dans les années à venir, CRISPR/Cas devrait conduire à la commercialisation de toute une série de poissons GM destinés à la consommation. On peut s'attendre à des commercialisations, surtout dans les pays qui, comme le Japon et l'Argentine, réglementent de manière laxiste les animaux GM sans gènes étrangers à l'espèce et laissent en grande partie les contrôles de sécurité des produits aux fabricants. Du point de vue de la protection de l'environnement et des consommateurs, la déréglementation des poissons comestibles GM doit être jugée de manière critique. Étant donné que CRISPR/Cas permet d'intervenir en profondeur dans le patrimoine génétique, que l'outil ne fonctionne pas sans défaut et qu'il peut provoquer des effets hors cible³⁴, un contrôle indépendant des produits de la pêche par l'État est indiqué. Il doit garantir la protection de la santé des consommateurs et veiller à ce que soient clarifiés les dangers qui peuvent exister lorsque des poissons GM s'échappent des fermes aquacoles pour se retrouver dans la nature.

L'exemple des poissons lumineux transgéniques qui se sont échappés de fermes piscicoles brésiliennes et qui se répandent maintenant dans les cours d'eau de la forêt atlantique montre qu'il s'agit d'une menace tout à fait réaliste pour les écosystèmes.³⁵ Avec le nombre croissant de modifications génétiques, ce scénario pourrait bientôt devenir une réalité pour les poissons destinés à la consommation humaine si la réglementation est assouplie.

Suisse

Étant donné que les poissons comestibles GM sont légalement considérés comme des OGM en Suisse et que la Loi sur le génie génétique n'autorise la modification génétique des vertébrés qu'à des fins de recherche et de médecine (voir chapitre «Animaux de rente»), l'importation, la production et la détention de tels poissons à des fins alimentaires sont interdites.

Si, comme le demandent actuellement les milieux industriels et scientifiques, l'édition du génome devait être exclue du champ d'application de la LGG, cela aurait pour conséquence que des poissons comestibles modifiés par édition du génome pourraient également se retrouver dans les rayons en Suisse – dans certains cas sans étiquetage ni contrôle préalable de sécurité par l'État.

Même si l'interdiction en vigueur est maintenue, il n'est pas exclu qu'à l'avenir, des poissons de consommation GM arrivent en Suisse, car la dépendance vis-à-vis de l'étranger est naturellement élevée pour le poisson. Sur les quelque 60 000 tonnes de poisson qui atterrissent chaque année dans nos assiettes, 95 % proviennent de l'étranger.³⁶ Si de plus en plus de poissons GM de consommation devaient être mis sur le marché dans d'autres pays, des contrôles des OGM seraient désormais nécessaires en Suisse également.

Un secteur de l'aquaculture, petit mais en pleine expansion, a récemment vu le jour dans notre pays. Une vingtaine d'espèces de poissons sont produites dans des fermes piscicoles à des fins alimentaires.³⁷ Parmi elles, le saumon, la carpe, le tilapia du Nil et la truite arc-en-ciel, qui sont également des espèces dont les variantes sont éditées génétiquement à l'étranger. Étant donné qu'une grande partie des exploitations se procure des œufs et des poissons de repeuplement par l'importation, des contrôles OGM pourraient être nécessaires à l'avenir dans ce domaine également.

L'industrie cherche à déréglementer le génie génétique pour faciliter la commercialisation des produits issus de cette technologie.

- 1 FAO 2020 The state of world fisheries and aquaculture – sustainability in action. <http://www.fao.org/state-of-fisheries-aquaculture>
- 2 Hallerman E, Hilsdorf AWS, Bartley DM, Mair GC 2021 Towards increasing production of genetically improved farmed types in aquaculture. *Reviews in Aquaculture* 13 (4): 2112–2116.
- 3 Maclean N, Talwar S 1984 Injection of cloned genes into rainbow trout eggs. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 82 (5): 187–200.
- 4 Maclean N, Penman D, Zhu Z 1987 Introduction of novel genes into fish. *Bio/Technology* 5 (3): 257–261.
- 5 Tonelli FM, Lacerda SM, Tonelli FC et al. 2017 Progress and biotechnological prospects in fish transgenesis. *Biotechnology Advances* 35 (6): 832–844.
- 6 Dunham RA, Su B 2020 Genetically engineered fish: Potential impacts on aquaculture, biodiversity, and the environment. In: Chaurasia A, Hawksworth DL, Pessoa de Miranda M, eds., *GMOs: implications for biodiversity conservation and ecological processes*. Springer International Publishing, Cham, pp. 241–275.
- 7 Cebeci A, Aydin Goddard A 2020 Bigger, stronger, better: Fish transgenesis applications and methods. *Biotech Studies* 29 (2): 85–97.
- 8 Ledford H 2015 Transgenic salmon leaps to the dinner table. *Nature* 527 (7579): 417–419.
- 9 Waltz E 2017 First genetically engineered salmon sold in Canada. *Nature News* 548 (7666): 148.
- 10 Miller HI, Hefferon KL 2021 Regulators kept a fish treading water for years. *Regulation* 44: 2.
- 11 Wang Y, Hamid N, Jia PP, Pei DS 2021a A comprehensive review on genetically modified fish: key techniques, applications and future prospects. *Reviews in Aquaculture* 13 (3): 1635–1660.
- 12 Ledford H 2019 Gene-edited animal creators look beyond US market. *Nature* 566 (7745): 433–435.
- 13 ISAAA 2021 Japan begins sale of genome-edited “madai” red sea bream. www.isaaa.org/kc/croppbiotechupdate/article/default.asp?ID=19061
- 14 Kishimoto K, Washio Y et al. 2018 Production of a breed of red sea bream *Pagrus major* with an increase of skeletal muscle mass and reduced body length by genome editing with CRISPR/Cas9. *Aquaculture* 495: 415–427.
- 15 Intrexon 2019 Tilapia with enhanced growth characteristics. Patent WO2019195679A1. <https://patents.google.com/patent/WO2019195679A1/en>
- 16 Gratacap RL, Wargelius A, Edvardsen RB, Houston RD 2019 Potential of genome editing to improve aquaculture breeding and production. *Trends in Genetics* 35 (9): 672–684.
- 17 Blix TB, Dalmo RA, Wargelius A, Myhr AI 2021 Genome editing on finfish: Current status and implications for sustainability. *Reviews in Aquaculture* 13: 2344–2363.
- 18 Yang Z, Yu Y, Tay YX, Yue GH 2021 Genome editing and its applications in genetic improvement in aquaculture. *Reviews in Aquaculture*.
- 19 Zhai G, Shu T et al. 2021 Successful production of an all-female common carp (*Cyprinus carpio* L.) population using *cyp17a1*-deficient neomale carp. *Engineering*, in press.
- 20 Zhang X, Li M et al. 2017 Mutation of *foxl2* or *cyp19a1a* results in female to male sex reversal in XX Nile tilapia. *Endocrinology* 158 (8): 2634–2647.
- 21 Cui Z, Liu Y et al. 2017 Genome editing reveals *dmrt1* as an essential male sex-determining gene in Chinese tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*). *Scientific Reports* 7 (1): 42213.
- 22 Wang L, Tan X et al. 2021b Targeted mutagenesis in the olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) using the CRISPR/Cas9 system with electroporation. *Biologia* 76 (4): 1297–1304.
- 23 Dan C, Lin Q et al. 2018 A novel PDZ domain-containing gene is essential for male sex differentiation and maintenance in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*). *Science Bulletin* 63 (21): 1420–1430.
- 24 Higuchi K, Kazeto Y et al. 2019 Targeted mutagenesis of the ryanodine receptor by Platinum TALENs causes slow swimming behaviour in Pacific bluefin tuna (*Thunnus orientalis*). *Scientific Reports* 9 (1): 13871.
- 25 Nofima 2021 CrispResist; Harnessing cross-species variation in sea lice resistance. <https://nofima.com/projects/crispresist/>
- 26 Pavelin J, Jin YH et al. 2021 The *nedd-8* activating enzyme gene underlies genetic resistance to infectious pancreatic necrosis virus in Atlantic salmon. *Genomics* 113 (6): 3842–3850.
- 27 Datsomor AK, Zic N et al. 2019a CRISPR/Cas9-mediated ablation of *elovl2* in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) inhibits elongation of polyunsaturated fatty acids and induces *Srebp-1* and target genes. *Scientific Reports* 9 (1): 7533.
- 28 Datsomor AK, Olsen RE et al. 2019b CRISPR/Cas9-mediated editing of $\Delta 5$ and $\Delta 6$ desaturases impairs $\Delta 8$ -desaturation and docosahexaenoic acid synthesis in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Scientific Reports* 9 (1): 16888.
- 29 Jin Y, Datsomor AK et al. 2020 Targeted mutagenesis of $\Delta 5$ and $\Delta 6$ fatty acyl desaturases induce dysregulation of lipid metabolism in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *BMC Genomics* 21 (1): 1–14.
- 30 Wargelius A, Leininger S et al. 2016 *Dnd* knockout ablates germ cells and demonstrates germ cell independent sex differentiation in Atlantic salmon. *Scientific Reports* 6 (1): 21284.
- 31 Güralp H, Skaftnesmo KO et al. 2020 Rescue of germ cells in *dnd* crispant embryos opens the possibility to produce inherited sterility in Atlantic salmon. *Scientific Reports* 10 (1): 18042.
- 32 Dankel DJ 2018 «Doing CRISPR»: The novel case of Atlantic salmon, science and industry. *Politics and the Life Sciences* 37 (2): 220–235.
- 33 Cf. 16.
- 34 Okoli AS, Blix T et al. 2021 Sustainable use of CRISPR/Cas in fish aquaculture: the bio-safety perspective. *Transgenic Research*, sous presse.
- 35 Moutinho S. 2022 Transgenic glowing fish invades Brazilian streams. *Science* 375 (6582): 704–705.
- 36 OFS 2021 Office fédéral de la statistique. Production et consommation de poisson. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/tableaux.assetdetail.16424885.html>
- 37 Janssens T, Regazzoni L, Tschudi F 2020 Création d'un centre de coordination pour l'aquaculture suisse. Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires OSAV, Berne. <https://www.blv.admin.ch/dam/blv/fr/dokumente/tiere/nutztierhaltung/bericht-aufbau-koordinationsstelle-aquakultur.pdf.download.pdf/Rapport%20centre%20de%20coordination%20aquaculture.pdf>

Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants: www.stopogm.ch/dossier-animauxGM



Animaux de compagnie et de sport

Aux États-Unis et à Taïwan, des poissons d'ornement GM émettant une lumière fluorescente grâce à un gène étranger à l'espèce sont en vente libre depuis plus de 15 ans. Ils ont été développés avant l'apparition de l'édition du génome, sous licence sous le nom de marque GloFish®, et protégés par un brevet contre les imitations. Il existe aujourd'hui douze lignées – espèces et combinaisons de couleurs – de GloFish, dont des characidés, des poissons-zèbres et des barbues, dans des couleurs telles que le vert électrique, le rose clair de lune ou le bleu ciel. En Europe, les poissons transgéniques ne sont pas autorisés à la vente, mais aux États-Unis, ils peuvent être commercialisés sans restriction après que les autorités les aient jugés inoffensifs. Les poissons luminescents sont restés jusqu'à présent les seuls animaux de compagnie GM sur le marché.

Mais cela devrait changer. Avec l'apparition de la technique de l'édition du génome, les chercheurs du monde entier étudient de nouvelles possibilités d'application, y compris dans l'élevage d'animaux de compagnie. Jusqu'à présent, la recherche fondamentale n'est pas encore très développée. Les poissons-zèbres revêtent une importance particulière, car ils sont considérés par les scientifiques comme des organismes modèles¹ parmi les vertébrés.

La relation de l'homme avec ses animaux de compagnie marque également les futurs domaines d'application possibles de l'édition génomique. Si un animal auquel on est attaché tombe malade, des thérapies peuvent être nécessaires pour le guérir. C'est pourquoi, outre l'intervention sur la lignée germinale (c'est-à-dire les cellules à l'origine des gamètes), des recherches sont également menées sur les thérapies géniques pour les animaux de compagnie. Le spectre des maladies est similaire à celui de la médecine humaine. Les chiens en particulier souffrent souvent de cancer ou de signes de vieillissement. La recherche vétérinaire s'intéresse donc de plus en plus à ce type de projets. Certaines entreprises qui s'occupaient auparavant de médecine humaine ont créé des filiales correspondantes et sont en train d'adapter des thérapies géniques aux animaux de compagnie, comme le montre un rapport de la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain CENH de 2021.² L'entreprise Panion Animal Health, fondée en 2017, se montre confiante dans le fait que les approches développées pour les humains seront également efficaces chez les chiens et annonce qu'elle tentera de le confirmer lors d'essais avec des chiens atteints d'épilepsie.³ Les applications des thérapies géniques chez les animaux de compagnie se concentrent sur le traitement du diabète, des tumeurs ou des maladies oculaires. Un large débat sur la «thérapie génique en médecine vétérinaire» n'a toutefois guère eu lieu jusqu'à présent en dehors des contextes académiques, peut-on lire dans le rapport de la CENH.

La mort d'un animal de compagnie peut être un événement très douloureux. Il n'est donc pas surprenant que, dans certaines circonstances, tous les moyens soient envisagés pour prolonger la vie de l'animal auquel on tient. En février 2020, le Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering a annoncé qu'il avait obtenu, avec la start-up Rejuvenate Bio, une licence exclusive pour la commercialisation d'une technologie de thérapie génique développée en collaboration avec la Harvard Medical School (HMS), qui permet de prévenir et de traiter diverses maladies liées à l'âge chez les chiens afin d'augmenter leur espérance de vie globale.⁴ Cette annonce fait suite à la publication d'une étude dirigée par des chercheurs de Harvard, décrivant l'efficacité de la technologie dans la lutte contre l'obésité, le diabète de type II, l'insuffisance cardiaque et rénale chez la souris.

Avec l'apparition de l'édition du génome, les chercheurs espèrent trouver de nouvelles possibilités d'application dans l'élevage d'animaux de compagnie.

Les thérapies géniques contre les maladies liées à l'âge sont déjà en cours de test chez les chiens.

Rejuvenate Bio veut appliquer aux chiens la thérapie génique qui a fait ses preuves chez les souris. En collaboration avec l'American Cavalier King Charles Spaniel Club, une étude pilote est en cours pour tester l'efficacité de cette technologie dans la lutte contre la maladie de la valve mitrale, qui apparaît souvent à l'âge de huit ans chez les épagneuls Cavalier King Charles et qui entraîne une insuffisance cardiaque. Après un essai pilote réussi, l'entreprise espère pouvoir étendre son traitement à toutes les races de chiens, car rien qu'aux États-Unis, plus de 7 millions de chiens souffrent de cette maladie. Dans une étape ultérieure, d'autres maladies liées au vieillissement seront abordées afin que les chiens puissent être aussi heureux et en bonne santé que possible tout au long de leur vie, écrit Rejuvenate Bio.

Modifier les propriétés animales par édition du génome

Dans le domaine de l'élevage d'animaux de compagnie, le champ des projets de recherche utilisant l'édition génomique est comparable à celui de la recherche sur les animaux de rente: outre les caractéristiques et l'apparence, l'accent est également mis sur le comportement. L'utilisation prévue de l'animal joue un rôle central. S'il est destiné au sport ou aux loisirs, l'influence sur les caractéristiques de performance est le principal moteur. Pour améliorer l'endurance, des scientifiques chinois ont utilisé l'édition génomique pour obtenir des chiens super-musclés. Ils ont créé des chiens beagle avec une masse musculaire double, chez lesquels le gène de la myostatine a été inactivé à l'aide de CRISPR/Cas.⁵ L'image de ces chiens a fait le tour du monde. La myostatine est une protéine responsable de la régulation de la masse musculaire. Les chiens produisent jusqu'à 50% de masse musculaire en plus lorsque le gène en question est neutralisé. De tels animaux super-musclés pourraient présenter des avantages, notamment dans le cadre d'interventions policières et militaires. Les problèmes qui se posent alors ne sont pas différents de ceux rencontrés chez les animaux de rente (voir chapitre «Animaux de rente»).

Chez les chevaux, on tente d'inactiver le gène de la myostatine de la même façon, afin d'augmenter leur masse musculaire et d'accroître ainsi leur potentiel de performance – une masse musculaire plus importante doit permettre une endurance et une vitesse plus élevées et donc améliorer les résultats dans le sport. L'entreprise argentine Kheiron est spécialisée depuis des années dans le clonage de chevaux de sport. En 2016, le joueur de polo argentin Adolfo Cambiaso a monté lors d'un tournoi six chevaux clonés identiques, descendants d'un de ses chevaux d'élite⁶. Depuis 2016, les chevaux clonés sont autorisés à participer aux Jeux olympiques. Ceci après que la Fédération équestre internationale (FEI) – organisation faîtière internationale – ait levé une précédente interdiction (datant de 2012) des chevaux clonés en compétition. Désormais, la combinaison de l'édition génomique et de la technologie de clonage devrait augmenter le potentiel de performance des chevaux de sport. En outre, l'édition du génome doit être utilisée pour réparer des séquences d'ADN anormales et corriger des maladies génétiques, peut-on lire sur le site de l'entreprise.⁷

La naissance du premier poulain issu des NTGG était annoncée pour 2019. Mais cela ne semble pas avoir eu lieu jusqu'à présent. L'entreprise veut également utiliser l'édition du génome pour introduire dans ses reproducteurs des gènes de type sauvage intéressants pour les chevaux de haute performance. La technique CRISPR/Cas rendrait le processus totalement sûr, assure-t-elle. Comme dans le domaine de la sélection végétale, il est précisé que ces animaux

Outre les caractéristiques et l'apparence, le comportement des animaux de compagnie est également au centre des projets de recherche.

issus des NTGG ne sont pas transgéniques et qu'ils auraient également pu être obtenus par la sélection traditionnelle. Selon l'entreprise, ce «progrès génétique précis» représente une amélioration par rapport à la sélection génétique des animaux, car il permet une méthode rapide et précise d'acquisition de caractéristiques avantageuses.

Le chat domestique préoccupe les généticiens pour des raisons de médecine humaine. En effet, cet animal est la source la plus fréquente d'allergènes inhalés. Plus de 10% de la population est touchée par l'allergie aux chats, qui est fortement associée à l'asthme. Les déclencheurs de cette allergie sont des composés protéiques présents dans la salive, l'urine, les sécrétions des glandes sébacées et le liquide lacrymal des chats.

Un groupe de chercheurs⁸ tente donc de supprimer l'allergène en question, le gène Fel-d-1, des cellules félines à l'aide de CRISPR/Cas, afin de créer des chats qui pourraient également être gardés par des personnes allergiques.

Les mini-cochons, de plus en plus populaires, doivent eux aussi être adaptés aux besoins des humains. Ces animaux intelligents et sociaux sont de plus en plus souvent détenus comme animaux de compagnie. Mais pour un animal adulte, un appartement moyen devient rapidement trop petit et l'alimentation coûte cher. Le Beijing Genomics Institute Group (BGI), en Chine, a développé des mini-cochons qui sont désormais commercialisés à la fois comme modèles pour les maladies humaines et comme animaux de compagnie⁹, et qui ne pèsent plus que 15 kg. Grâce à TALEN, un prédécesseur des ciseaux génétiques CRISPR/Cas, l'une des deux copies du gène du récepteur de l'hormone de croissance a été désactivée dans les cellules fœtales des cochons. De ce fait, les cellules ne reçoivent pas le signal de croissance complet pendant le développement. Aujourd'hui, CRISPR/Cas est également utilisé pour effectuer cette modification.¹⁰

Modifier le comportement animal grâce à l'édition du génome

Les chats sont des animaux domestiques très appréciés, mais leur instinct de chasse inné entraîne des problèmes de différentes natures. Par exemple, quand le chat apporte des souris ou des oiseaux dans la maison, ou quand le grand nombre de chats domestiques risque de mettre en danger des espèces d'oiseaux menacées. Depuis que le génome des chats domestiques a été entièrement décrypté en 2014¹¹, des chercheurs tentent de manipuler leur comportement de chasse par le biais de l'édition génomique¹².

Les campagnols des prairies chez lesquels les récepteurs d'ocytocine ont été désactivés¹³ par l'édition CRISPR/Cas ont montré une préférence moindre pour les nouveaux territoires sociaux et pour les comportements répétitifs instinctifs. De telles connaissances issues de la neuroendocrinologie comportementale comparative devraient être utilisées à l'avenir pour agir sur la relation homme-animal. Des études ont par exemple montré que certaines variations de séquence dans le gène du récepteur de l'hormone ocytocine sont associées à un fort attachement au propriétaire chez les chiens.¹⁴

Réparation des erreurs d'héritage

Les dégénérescences causées par des objectifs de sélection extrêmes devraient également être inversées grâce à l'édition génomique¹⁵. L'un des exemples les plus connus d'une affection dégénérative résultant de la sélection de caractéristiques raciales spécifiques, est un défaut métabolique chez les dalmatiens qui provoque des calculs rénaux douloureux¹⁶. On cherche également à élever des

Des chats génétiquement modifiés pour les personnes touchées par l'allergie aux chats.

À l'aide du génie génétique, les chercheurs envisagent de manipuler l'instinct de chasse inné des chats.

Inverser les conséquences négatives des objectifs de sélection extrêmes grâce à l'édition génomique?

chiens dont le génome est modifié afin qu'ils soient moins sujets aux problèmes de hanche¹⁷.

Les personnes critiques envers l'utilisation du génie génétique signalent que CRISPR/Cas crée un risque potentiellement très élevé pour produire des animaux répondant à des critères esthétiques. La société chinoise BGI, la plus grande entreprise d'analyse génétique, tente de modifier la taille, la couleur et le modèle des carpes koi à l'aide de CRISPR/Cas.¹⁸ Dans l'élevage d'animaux d'agrément, la tentation est grande de modifier les caractéristiques d'une race rapidement sans passer par les étapes successives de sélection de génération en génération. Mais si l'on se concentre unilatéralement sur une caractéristique donnée, cela augmente tout autant le risque de sélection de traits qui augmentent la souffrance, comme on l'observe dans l'élevage conventionnel pour le raccourcissement du museau chez les carlins et les pitbulls, qui entraîne de graves problèmes respiratoires.

Aspects éthiques

Les milieux soutenant le génie génétique voient dans l'édition du génome un outil favorable au bien-être des animaux de compagnie, permettant d'accroître leur santé ou de prolonger leur vie. On pourrait ainsi générer de plus en plus d'animaux avec des caractéristiques souhaitées telles que la couleur, une faible agressivité, un lien émotionnel plus fort, une résistance aux maladies, une plus grande endurance, etc. Cela soulève des questions éthiques qui doivent être discutées. L'édition du génome conduit-elle à une instrumentalisation accrue des animaux? Quel est l'impact sur la relation entre l'homme et l'animal?

Une publication¹⁹ de la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH) traite en détail de ces questions éthiques.

Acceptation de l'édition du génome par les consommateurs

Il convient également de considérer d'un œil critique le thème du brevetage. Les animaux produits par génie génétique sont brevetables. Dans la mesure où ils ont une utilité économique, de tels brevets seront déposés à l'avenir. Cependant, en Europe du moins, on peut se demander si, et dans quelle mesure, la société acceptera les animaux GM. Il en va tout autrement aux États-Unis, où des articles de presse sur des célébrités qui se sont consolées de la mort de leur chien bien-aimé en le clonant ont toujours attiré une grande attention. Les animaux de compagnie clones ou issus des NTGG pourraient toutefois devenir un sujet d'actualité chez nous aussi à l'avenir. C'est ce que montre l'annonce faite en mai 2021 par une entreprise genevoise qui souhaite proposer un service de clonage en Suisse.²⁰ Selon les informations de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV), la situation juridique doit encore être clarifiée. Dans notre pays, on n'a pas encore connaissance de recherches correspondantes ou même de clonages réalisés. Une telle opération serait soumise à autorisation. Mais la nécessité d'élaborer des directives globales sur l'emploi d'outils d'édition génomique chez les animaux va devenir de plus en plus urgente.

L'édition génomique pourrait conduire à une instrumentalisation accrue des animaux.

- 1 Podobnik M, Frohnhöfer HG et al. 2020 Evolution of the potassium channel gene *Kcnj13* underlies colour pattern diversification in Danio fish. *Nature Communications* 11, 6230.
- 2 Grimm H, Dürnberger CH 2021 Genome Editing und Gentherapie in der Veterinärmedizin. Herausgeber: Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH und Ariane Willemsen, Bern 2021.
- 3 Panion, Developing Animal Health 2021 About NPY & AAV Vectors. <http://panion-animal-health.com/about-ntp-and-aav-vectors/>
- 4 Rejuvenate Bio launches to help dogs live longer, healthier lives. Wyss Institute, February 6, 2020. <https://wyss.harvard.edu/news/rejuvenate-bio-launches-to-help-dogs-live-longer-healthier-lives/>
- 5 Qingjian Z, Xiaomin W, Yunzhong L et al. 2015 Generation of gene-target dogs using CRISPR/Cas9 system. *Journal of Molecular Cell Biology* 7(6): 580-583.
- 6 Faster, stronger, better jumpers: Genetically engineered 'super-horses' to be born in 2019. *International Business Times*. www.ibtimes.co.in/faster-stronger-better-jumpers-genetically-engineered-super-horses-be-born-2019-754763
- 7 Kheiron 2021 http://www.kheiron-bio-tech.com/index_en.html
- 8 Brackett N, Pomés A, Chapman M 2021 The major cat allergen, Fel d 1, is a viable target for CRISPR gene editing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 147. AB175.
- 9 Cyranoski D 2015 Gene-edited 'micro-pigs' to be sold as pets at Chinese institute. *Nature* 526: 18.
- 10 Wang R, Zhang JY, et al. 2019 Efficient generation of GHR knockout Bama minipig fibroblast cells using CRISPR/Cas9-mediated gene editing. *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal* 55 (10): 784-792.
- 11 Montague MJ, Li G et al. 2014 Cat genome and domestication signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (48): 17230-17235.
- 12 Bodkin H 2016 Gene editing could allow for hunting instinct to be removed from cats. <https://geneticliteracyproject.org/2016/06/15/gene-editing-allow-hunting-instinct-removed-cats/>
- 13 Horie K, Inoue K et al. 2019 Oxytocin receptor knockout prairie voles generated by CRISPR/Cas9 editing show reduced preference for social novelty and exaggerated repetitive behaviors. *Hormones and Behavior* 111: 60-69.
- 14 Oxytocin: Chemistry between people and dogs is real. www.thewildest.com/dog-lifestyle/oxytocin-chemistry-between-people-and-dogs-real
- 15 Greenberg A 2016 Biohacking is a bitch 2016. <https://medium.com/neodotlife/david-is-hee-crispr-dogs-dalmatians-d24a48d5d874>
- 16 Hyperurikosurie (HUU) beim Dalmatiner. <https://dalmatian.ch/hyper>
- 17 Ramirez V 2016 Would you want a dog that was genetically engineered to be healthier? SingularityHub. <https://singularityhub.com/2017/02/26/would-you-want-a-dog-that-was-genetically-engineered-to-be-healthier/>
- 18 Reardon S 2016. Was können wir von CRISPR erwarten? *Spektrum*. www.spektrum.de/news/was-koennen-wir-von-crispr-erwarten/1408668
- 19 Cf. 2.
- 20 Weinmann B 2021 Tabubruch bei Tierli für 50 000 Franken: Genfer Firma will Hunde und Katzen klonen lassen. *Luzerner Zeitung*. www.luzernerzeitung.ch/wirtschaft/tabubruch-fuer-50000-franken-genfer-firma-will-schweizer-hunde-und-katzen-klonen-lassen-ld.2141718

Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants: www.stopogm.ch/dossier-animauxGM



Protection de la nature

Avec les ciseaux génétiques CRISPR/Cas, l'édition du génome fait également son entrée dans les projets de protection de la nature. Les idées d'application sont nombreuses, mais les développements sont alarmants. C'est justement dans ce domaine sensible, où l'homme a déjà causé tant de dégâts, que l'on prévoit maintenant d'intervenir avec une technologie risquée dont les effets sont difficiles à évaluer – sur les espèces cibles elles-mêmes et sur l'ensemble de l'écosystème.

Forçage génétique: une réaction en chaîne incontrôlable issue du génie génétique

Le forçage génétique (*gene drive* en anglais) est une forme extrême de l'utilisation des ciseaux moléculaires de type CRISPR/Cas et donc probablement leur application la plus dangereuse. Il s'agit d'une sorte de réaction en chaîne qui permet de diffuser rapidement des gènes modifiés dans toute une population, bien plus rapidement que cela ne serait possible au travers de l'hérédité naturelle. En théorie, il suffit pour cela d'un seul organisme modifié qui transmet un élément génétique – parfois appelé «gène égoïste». Ce gène se copie lui-même à chaque reproduction et évince ainsi les variantes concurrentes de son patrimoine génétique.^{1,2}

L'idée de décimer des organismes nuisibles à l'aide d'un mécanisme auto-propagé intégré au patrimoine génétique remonte aux années 60.³ Mais ce n'est qu'avec le développement des procédés CRISPR/Cas qu'une mise en œuvre a été possible.⁴ Pour construire un *gene drive*, deux éléments doivent être insérés dans le patrimoine génétique. Premièrement, un segment d'ADN qui contient l'information pour la nouvelle propriété. Deuxièmement, la séquence qui permet aux ciseaux génétiques de couper de manière ciblée. Si les deux éléments sont présents dans l'ADN, la construction CRISPR/Cas peut, à chaque reproduction, rechercher dans l'ADN les séquences prédéfinies et y répéter la manipulation génétique. En conséquence, les séquences modifiées peuvent – du moins en théorie – être transmises à 100 % des descendants (alors que lors d'une hérédité sexuelle classique, ce serait 50 %).⁵ Cela permet une dissémination rapide des nouvelles caractéristiques dans l'ensemble de la population. En peu de temps, la génétique de toute une espèce est remodelée, même si la modification introduite est défavorable à l'individu. Les règles de l'hérédité naturelle sont ainsi transgressées.

Sauver les espèces menacées d'extinction sur les îles

De plus en plus souvent, des espèces animales sont déplacées – accidentellement ou délibérément – hors de leur aire de répartition et introduites dans d'autres régions. Si ces organismes exotiques peuvent s'établir dans un nouveau lieu, ils posent souvent un problème pour la protection de la nature. En entrant en concurrence avec les espèces indigènes pour la nourriture ou l'habitat, ou en les parasitant, ils sont capables de les évincer complètement et de bouleverser des écosystèmes entiers.⁶ Les généticiens décrivent le forçage génétique comme une arme miraculeuse dans la lutte contre une disparition d'espèces: la technologie est censée protéger les espèces indigènes menacées d'extinction par des espèces invasives introduites. Ce raisonnement n'est pas sans arrière-pensée: la protection de la nature est une préoccupation largement soutenue, ce qui doit favoriser l'acceptation de ces nouvelles techniques de génie génétique.

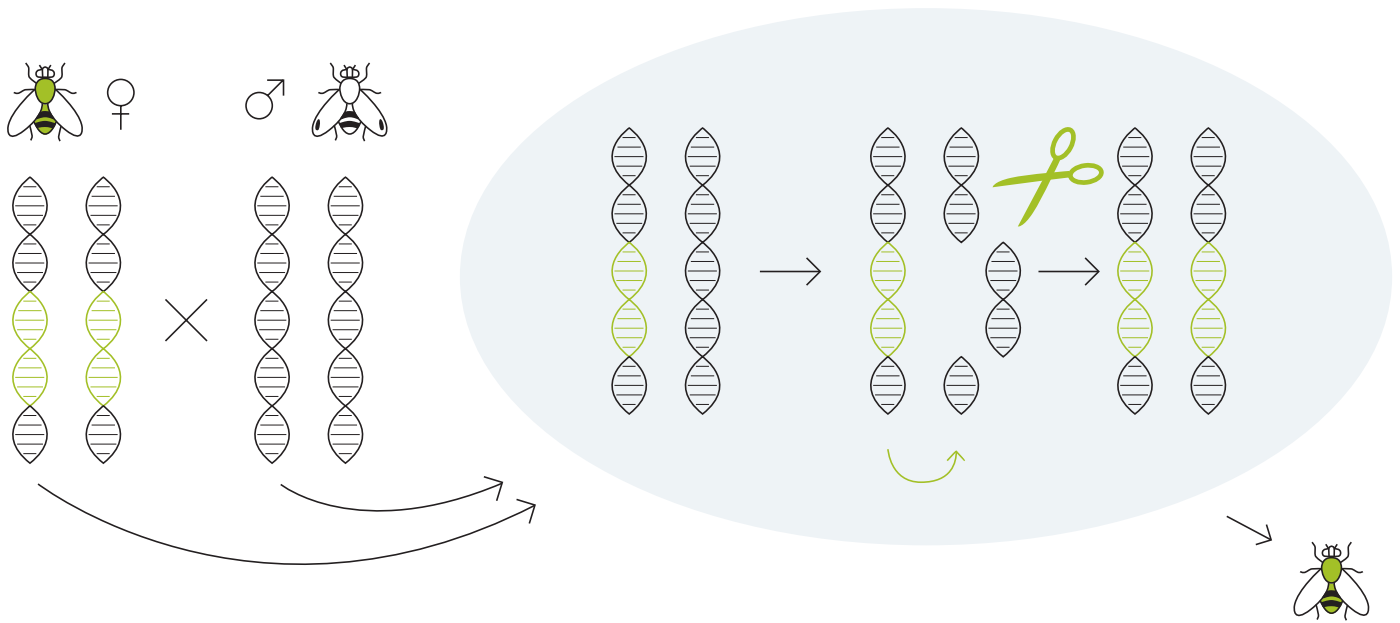
Les pays insulaires comme la Nouvelle-Zélande sont particulièrement touchés par les espèces invasives. Une série de mesures y sont d'ores et déjà testées

Une fois dans la nature, les organismes génétiquement forcés ne peuvent plus être récupérés. Les risques d'une telle dissémination sont incalculables.

L'application du forçage génétique dans la protection de la nature est censée favoriser l'acceptation des nouvelles techniques de génie génétique.

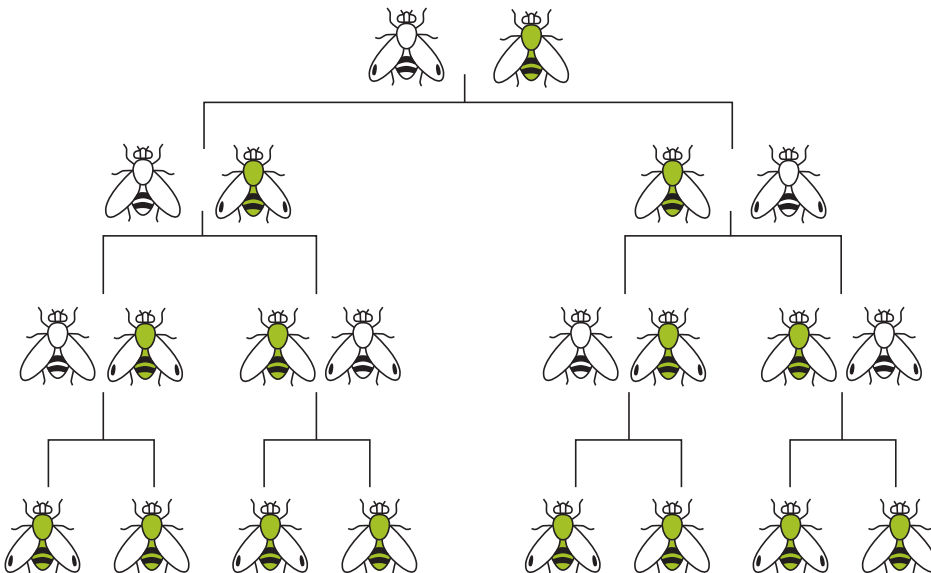
Graphique 1: Comment fonctionne le forçage génétique? La clé: CRISPR/Cas

Les gènes drives sont transmis de manière forcée à tous les descendants. Normalement, chez les descendants de ces mouches des fruits, la modification génétique (en vert) ne se trouverait que sur le chromosome transmis par la mère. Mais le mécanisme de copie intégrée (qui est transmis en même temps que la modification génétique) fait en sorte qu'elle soit également copiée sur le chromosome provenant du père.



Graphique 2: Le forçage génétique - un accélérateur de la transmission héréditaire intégré

À la fin du processus, tous les descendants du couple de mouches des fruits sont homozygotes pour la variante de gène ajoutée artificiellement: cela signifie qu'ils portent la même copie du gène sur les deux chromosomes. Comme ce processus se répète à chaque accouplement, après quelques générations, tous les descendants de l'arbre généalogique vont porter la modification génétique (tous les descendants sont verts).



Le forçage génétique annule les règles de l'hérédité de Mendel et peut modifier ou même éradiquer des populations en quelques générations.

pour éradiquer les espèces introduites par l'Homme – par exemple, la pose de pièges ou l'utilisation de poison. Ces mesures sont toutefois de plus en plus critiquées en raison de leurs effets néfastes sur les autres animaux. Le forçage génétique est alors présenté comme une alternative plus durable, plus ciblée et plus douce. Plusieurs projets de recherche sur le forçage génétique sont déjà en cours avec des souris et des rats. Ces derniers doivent être modifiés de telle sorte qu'ils ne produisent plus que des descendants mâles, ce qui devrait à terme entraîner l'extinction des populations. Il est toutefois techniquement difficile d'utiliser un forçage génétique chez les mammifères. C'est pourquoi les premiers succès se limitent pour l'instant au laboratoire. Et même dans ces conditions contrôlées, tout ne fonctionne pas comme prévu, car des mutations aléatoires peuvent entraîner la désactivation du mécanisme de forçage génétique et l'empêcher de fonctionner comme souhaité.

Protéger les espèces indigènes contre les maladies introduites

Il n'est pas nécessaire d'aller si loin pour trouver des applications potentielles en matière de protection de la nature. En Europe aussi, des espèces indigènes menacées, comme la salamandre tachetée, ont suscité l'intérêt des généticiens.⁹ Ces amphibiens sont déjà gravement menacés par la perte de leur habitat. Désormais, ils sont en plus menacés par un champignon cutané importé d'Asie. Afin d'éviter ce risque supplémentaire pour la survie de l'espèce, un gène immunisant contre ce champignon devrait être inséré dans le patrimoine génétique de la salamandre tachetée à l'aide du forçage génétique.

Forçage génétique inverse peu fiable

Le forçage génétique ne s'arrête pas aux frontières: sa propagation est difficilement contrôlable et pourrait donc avoir de graves conséquences. C'est pourquoi des recherches sont menées¹⁰ sur différentes techniques de contrôle et confinement de la construction génétique. Celles-ci visent entre autres à annuler les effets d'un forçage génétique, à limiter la transmission de la construction génétique qui code pour ce forçage génétique, ou à faire en sorte que le mécanisme s'atténue après un certain temps et un certain nombre de générations. Mais soit ces processus de contrôle ne fonctionnent qu'en laboratoire, soit ils risquent d'être inactivés par des mutations aléatoires.¹¹

Préoccupations éthiques

Les applications basées sur le forçage génétique synthétique soulèvent des points importants en termes de morale, de risque et de biosécurité.¹² La Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH) a expliqué ces questions morales fondamentales liées à cette technique dans un rapport.¹³ Comme le forçage génétique suppose une modification sur des organismes, il faut, avant les premières interventions en laboratoire, tenir compte de la protection de la dignité de la créature et évaluer si les avantages présumés pour l'homme justifient l'intervention prévue. Au niveau des espèces, le forçage génétique oblige à se demander si certaines populations peuvent être considérées «inutiles» et si leur destruction serait acceptable. Il faut également définir si les organismes génétiquement modifiés nouvellement créés sont encore considérés comme appartenant à l'espèce d'origine ou s'ils constituent une nouvelle espèce. Dans ce dernier cas, il convient également de réfléchir à leur statut moral et à la protection des espèces qui en découle.

La souris étant l'espèce modèle la plus fréquente en laboratoire, les projets de lutte contre les rongeurs sont les plus avancés.⁷

Le forçage génétique est censé protéger la salamandre tachetée contre une maladie fongique – les effets potentiellement négatifs ne sont pas clairs, la faisabilité est discutable.

A-t-on le droit d'éliminer des populations entières ou des espèces? Le forçage génétique soulève des préoccupations éthiques importantes.

Le forçage génétique est en outre lié à de nombreux autres risques. Si, par exemple, une certaine information génétique s'imposait dans l'ensemble de la population, cela signifierait qu'il n'y aurait plus d'individus d'origine, mais seulement des individus génétiquement modifiés. Les séquences génétiques ajoutées artificiellement pourraient même se transmettre à des espèces proches. Cela conduit directement à se demander, comment la disparition d'une espèce se répercute sur les bases vitales d'autres populations. De plus, le forçage génétique peut introduire dans l'environnement de nouvelles espèces potentiellement envahissantes, entraînant alors des dommages encore plus importants que le problème initial que l'on avait tenté de résoudre.

Mais comme le confirme également la CENH, les stratégies d'évaluation des risques en matière de dissémination d'OGM ne sont pas fiables ou ne peuvent pas être mises en œuvre. De plus, il n'est pas facile de savoir qui décide quels effets scientifiquement établis doivent être considérés comme négatifs ou positifs, et quel risque est éthiquement justifiable et acceptable pour tous.

Comme la technique ne respecte pas les frontières nationales, une réglementation internationale stricte, la création d'une instance internationale de notification et la définition de critères de décision pour les situations exceptionnelles seraient appropriées, selon la CENH.

Lacunes dans la réglementation

En Suisse, l'Ordonnance sur l'utilisation des organismes en milieu confiné (OUC) fixe les normes de sécurité pour la manipulation des OGM dans les laboratoires de recherche. Lors de la révision de cette ordonnance en 2018, on a omis de régler explicitement la modification génétique pour l'obtention de forçages génétiques. La plupart des projets de recherche sur le forçage génétique restent donc soumis à une obligation d'annonce, mais pas à une demande d'autorisation. D'autres pays européens (Pays-Bas, Allemagne^{14, 15, 16}) sont bien en avance sur la Suisse et ont déjà renforcé leur réglementation.

Au niveau mondial, l'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN) s'est prononcée en 2021 en faveur d'un processus de discussion de trois ans sur les questions liées à l'utilisation du forçage génétique dans la conservation de la nature. L'UICN a reconnu qu'il existait d'importantes lacunes en matière de données concernant l'utilisation de cette technologie et qu'il était urgent d'appliquer le principe de précaution. Il est également important d'accorder une grande place aux connaissances et aux droits des communautés locales lors des consultations. Sur cette base, une prise de position sur l'utilisation de la biologie synthétique dans la protection de la nature devrait voir le jour en 2024.

L'utilisation d'organismes génétiquement forcés est également un sujet de discussion dans le cadre de la Convention sur la diversité biologique (CDB) de l'ONU. Heureusement, le Parlement européen a demandé un moratoire sur la dissémination des organismes génétiquement forcés dans sa position pour la 15^e Conférence des parties à la CDB (COP 15).

Ramener à la vie des espèces disparues – désextinction

Un nouveau domaine de recherche appelé «resurrection biology» cherche à ramener à la vie des animaux disparus à l'aide des nouvelles techniques de modification génétique. De tels objectifs de recherche sont motivés d'une part par une sorte de nostalgie pour ce qui a été perdu, l'espoir de pouvoir réparer les dommages, mais aussi par la pure curiosité et une forme de mystique du

Recherche en laboratoire avec des gènes drives: soumise à déclaration en Suisse, mais pas soumise à autorisation.

savant qui redonne la vie.¹⁷ Souvent, des problèmes actuels sont également invoqués comme motivation supplémentaire, pour lesquels une solution est vivement souhaitée – comme la lutte contre le changement climatique (par exemple, des mammouths réinstallés dans les toundras eurasiatiques contribueraient supposément à ralentir le dégel du pergélisol). On peut se demander s’il ne s’agit pas là d’un simple alibi pour s’assurer un financement plus généreux pour des expériences audacieuses. Même si le film *Jurassic Park* restera très probablement de la science-fiction, de tels rêves de résurrection soulèvent toute une série de questions éthiques. Pour ne citer qu’un exemple: si une espèce peut être exterminée puis ramenée à la vie, cela ne risque-t-il pas d’entraîner une diminution des efforts de conservation de l’espèce à l’état sauvage?^{18,19}

En Suisse, l’article 9 de la Loi sur le génie génétique interdit la réalisation de tels projets de recherche. En effet, selon cet article, les vertébrés génétiquement modifiés ne peuvent être produits et mis en circulation qu’à des fins de recherche, de thérapie et de diagnostic sur l’homme ou les animaux.

Projet mammouth laineux – des animaux de musée vivants, ou plus?

Le projet le plus médiatisé au monde est celui qui vise à faire revivre le mammouth, disparu depuis des milliers d’années. Si tout se déroule comme prévu, ce sera même dans six ans – une petite sensation, comme le disent les chercheurs à l’origine de leur projet douteux. Baptisé du nom évocateur de «Colossal», un projet à plusieurs millions de dollars²⁰ – donc un instrument de propagande utile pour pomper de grosses sommes d’argent dans la recherche sur les nouvelles techniques de génie génétique – d’un groupe de recherche américain, dirigé par le biologiste moléculaire George Church, tente également de convaincre avec des justifications enveloppées dans un manteau de raison. L’argument de la protection du climat est aussi utilisé ici: la neige hivernale tassée par le mammouth devrait maintenir les couches de sol plus profondes au froid. L’objectif est d’éviter que les microbes qui s’activent lors du dégel du pergélisol ne dégradent l’énorme réservoir de matière organique du permafrost²¹ et ne provoquent une augmentation des émissions de CO₂.^{22,23} La nouvelle espèce, qui ressemble au mammouth laineux, devrait être créée à l’aide de CRISPR/Cas, en combinant des cellules d’éléphants d’Asie avec des gènes de mammouths trouvés congelés dans la glace.

Des difficultés techniques prévisibles – pas seulement pour le mammouth

Avant qu’un mammifère ne puisse se frayer un chemin à travers le pergélisol de l’Arctique, il faudra toutefois surmonter un grand nombre d’obstacles techniques.²⁴ L’une des pierres d’achoppement est l’énorme différence entre le code génétique de l’espèce éteinte et celui de son plus proche parent, l’éléphant d’Asie: une divergence d’environ 1,5 million de nucléotides.²⁵ Il est impossible de combler toutes les différences par génie génétique. C’est pourquoi les généticiens se concentrent uniquement sur les gènes qui ont une influence déterminante sur l’espèce: chez le mammouth, par exemple, les parties de gènes qui déterminent la taille des oreilles, la pilosité ou la formation du tissu adipeux sous-cutané. Comme on sait peu de choses sur les fonctions des gènes du mammouth, de nombreuses erreurs peuvent se produire lors de ces processus de modification génétique – en plus de celles causées par l’intervention des ciseaux CRISPR/Cas elle-même.

Il est peu probable que des mammouths CRISPR/Cas tassent bientôt la neige hivernale pour ralentir le dégel du pergélisol.

Les projets de résurrection ne sont pas possibles sans clonage. La perte de nombreux embryons et la souffrance animale seront inévitables.

En outre, un organisme n'est pas égal à la somme de ses gènes. Une multitude d'interactions ont lieu entre le génome, la cellule, l'organisme et l'environnement. Personne ne sait exactement comment les influences environnementales pendant le développement embryonnaire, par exemple les conditions dans l'utérus d'une espèce étrangère, ainsi que l'absence de congénères adultes au début de la vie, affectent les caractéristiques de l'animal. Avec l'extinction, outre les caractéristiques physiques, les comportements du mammouth ont été perdus: routes migratoires, rituels d'accouplement, techniques de recherche de nourriture et de communication. On peut donc se demander dans quelle mesure les animaux ressuscités pourraient être réintroduits avec succès dans la nature. Le résultat final du projet mammouth serait donc une nouvelle espèce qui, tout en ressemblant à l'espèce éteinte, serait fondamentalement différente: tout au plus une sorte d'éléphant tolérant au froid, une curiosité.

Avant même de pouvoir envisager une réintroduction dans la nature, il faudrait surmonter d'autres obstacles techniques. Par exemple, celui du clonage – car pour qu'un mammouth puisse être porté par une femelle éléphant, il va falloir transférer le patrimoine génétique du mammouth manipulé dans un ovule d'éléphant.

Le clonage est une étape difficile et souvent menée sans succès, même chez des espèces qui n'ont pas disparu depuis longtemps ou qui sont plus apparentées que le mammouth et l'éléphant. L'ampleur des différences évolutives (par exemple, la taille ou les conditions de développement) entre les deux espèces pourrait avoir une influence négative sur le succès de cette étape. Le prélèvement de l'ovule chez l'éléphante est déjà techniquement difficile et risqué.^{26, 27, 28} Les interventions qui conduiraient à une population reconstruite de 0 à 100 entraîneraient une souffrance animale considérable et également la perte de nombreux individus pendant la phase de recherche.

Même si l'on parvenait à surmonter tous ces obstacles, il serait trop tard – car pour freiner la fonte du pergélisol de la région, qui s'étend sur des millions de kilomètres carrés, il faudrait atteindre une densité de population élevée. Compte tenu du long cycle de reproduction du mammouth, il est peu probable que cela puisse être réalisé à temps.

Il convient donc de se demander à qui profitent de tels projets. L'homme? L'espèce? Certainement pas les individus utilisés dans la recherche.

Le retour du pigeon migrateur – un bienfait pour les écosystèmes forestiers?

Le mammouth n'est toutefois qu'un des projets de résurrection d'espèces éteintes. D'autres espèces, disparues depuis moins longtemps, sont également dans le collimateur des généticiens.²⁹ C'est le cas du pigeon migrateur (*Ectopistes migratorius*).

Alors que la sensation et la curiosité sont les principaux moteurs de la recherche dans le cadre du projet mammouth, la renaissance du pigeon migrateur dans le cadre du projet «*The Great Comeback*» de l'initiative Revive & Restore met l'accent sur l'équilibre des écosystèmes auxquels il manque un élément important depuis la disparition de cet oiseau. Il y a quelque 150 années encore, ces oiseaux parcouraient les forêts d'Amérique du Nord en nuées immenses – jusqu'à ce que le dernier spécimen soit victime de la chasse humaine. Par leur mode de vie, ces oiseaux ont influencé de manière déterminante³⁰ l'écologie de ces régions. En effet, chaque incursion d'un groupe d'oiseaux obligeait les forêts à suivre des cycles de régénération qui n'existent

Qui profite des projets de résurrection? Certainement pas les individus utilisés dans la recherche.

La modification de quelques gènes suffit-elle à transformer une espèce vivante en une espèce apparentée éteinte?

plus depuis leur disparition. Le plus proche parent vivant, le pigeon ramier, se distingue certes du pigeon migrateur par quelque 750 000 mutations (environ 3 % des 25 millions de nucléotides étudiés).³¹ Néanmoins, les chercheurs espèrent ici aussi que la modification de quelques dizaines de gènes importants suffira à créer un pigeon qui se comporte comme l'espèce de pigeon disparue.

Questions pratiques et incertitudes éthiques

Comme tous les projets de résurrection, celui-ci soulève de nombreuses questions pratiques et éthiques^{32,33} qui remettent en question le bien-fondé de leur mise en œuvre. Comment les populations de pigeons migrants ressuscitées s'intégreraient-elles dans le paysage nord-américain, qui a changé depuis lors? Que se passerait-il si les immenses nuées d'oiseaux faisaient plus de mal que de bien aux forêts déjà mises à mal par les incendies et les agents pathogènes? Ou si les pigeons devenaient un fléau pour les grandes métropoles comme New York? Même si l'espèce d'origine évitait les agglomérations humaines parce qu'elle n'y trouvait pas assez de nourriture, il n'est pas certain qu'une espèce génétiquement proche de son prédécesseur, et ne recevant pas de consignes comportementales de ses congénères plus âgés lors de son vol³⁴, ferait de même.

L'UICN recommande que de tels projets tombent sous le coup de ses directives et n'obtiennent le feu vert que si les causes initiales de l'extinction ont pu être éliminées.³⁵ Dans le cas du pigeon migrateur, il n'est pas certain que la chasse puisse être éliminée en tant que menace potentielle. Surtout si l'espèce réintroduite ou son homologue génétiquement modifié devient invasif³⁶ ou nuisible – ce qui pourrait rapidement se produire dans le cas du pigeon migrateur. On peut également se demander si la réintroduction d'une seule espèce clé suffit à rétablir des services écosystémiques perdus.

Nous sommes donc loin d'avoir atteint la dernière question éthique. On peut se demander si l'humanité a une quelconque obligation morale de réintroduire des espèces dont elle est responsable de l'extinction. La réponse n'est pas simple, car l'extinction est aussi un phénomène naturel. L'homme fait partie de la nature et, au cours de l'évolution, des espèces disparaissent régulièrement, même sans intervention humaine.

Armer les espèces menacées contre l'extinction

Les ciseaux génétiques pourraient également être utilisés pour ralentir les effets de la perte de biodiversité causée par l'homme et offrir au plus grand nombre possible d'espèces menacées une sorte de répit avant l'extinction imminente. Ce serait l'objectif d'application éventuellement le plus réalisable sur le plan technique, mais aussi le moins spectaculaire pour les acclamations des médias et les grands sponsors intéressés par la publicité.

Ce sujet préoccupe actuellement beaucoup les instances internationales de protection de la nature et les groupes de recherche.^{37, 38} Une question centrale qu'il convient de clarifier dans ce débat est de savoir à partir de quel statut de menace quelles méthodes peuvent être utilisées et qui en décide. L'idée d'un organe indépendant composé de représentants d'intérêts significatifs a fortement gagné du terrain ces dernières années.^{39, 40} C'est compréhensible: en fin de compte, les effets potentiellement étendus des organismes GM ne sont pas toujours suffisamment pris en compte par leurs concepteurs. Une évaluation reposant sur une base sociale plus large a tout son sens.

Des experts de l'Université de Washington proposent de définir le degré d'intervention des techniques d'édition génomique de manière analogue à la

Les questions relatives aux applications des ciseaux génétiques dans la protection de la nature font l'objet d'un débat international.

Un organe indépendant devrait décider de la pertinence de ces projets.

classification des niveaux de menace de l'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN).^{41, 42}

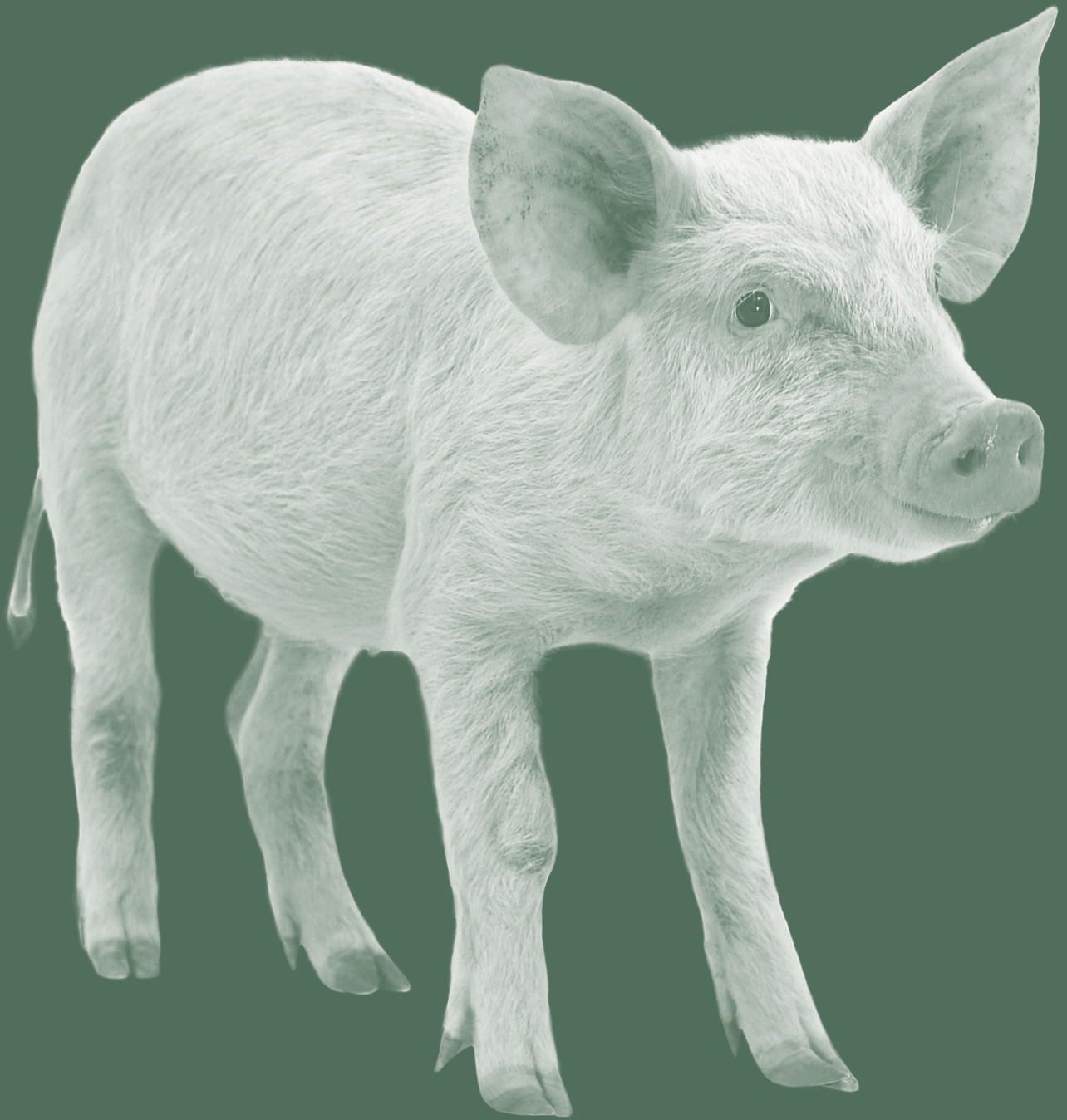
Dans un premier temps, ces techniques doivent servir à faciliter le suivi de la taille des populations et du flux de gènes entre celles-ci. Cela permettrait de ralentir le déclin sans toucher à la diversité génétique de l'espèce – c'est-à-dire, sans interventions provoquant des modifications héréditaires.

Pour les espèces plus menacées, les scientifiques proposent de se concentrer sur la conservation de l'espèce au sein de son écosystème d'origine en améliorant sa capacité d'adaptation, par exemple par l'introduction de mutations ponctuelles avantageuses. Une telle intervention serait envisageable pour les coraux⁴³, qui devraient pouvoir survivre à des températures d'eau plus élevées grâce à de telles mutations. Une autre cible de cette catégorie du projet Revive & Restore serait le furet à pieds noirs vivant à Madagascar. Par l'activation de gènes spécifiques à l'aide de CRISPR/Cas, il devrait être rendu résistant à la peste sylvatique, causée par des bactéries.⁴⁴

Pour les espèces les plus menacées, il faudrait également envisager des interventions plus importantes dans le génome, postule l'équipe de chercheurs; comme l'élimination des mutations récessives nuisibles dans les populations en raison de la consanguinité. Celles-ci nuisent par exemple à la sélection conservatrice du condor de Californie (*Gymnogyps californianus*) en captivité.⁴⁵ Cette méthode permettrait également de restaurer des caractéristiques génétiques avantageuses perdues lorsque la sélection directe ne le permet pas.

En principe, il convient d'évaluer dans chaque cas s'il est plus urgent de restaurer ce qui a été perdu ou de protéger ce qui existe encore. Les ressources limitées devraient être allouées aux domaines de recherche qui préservent la biodiversité le plus efficacement et avec le moins d'effets négatifs ou de risques. Les projets de recherche audacieux faisant appel à la biotechnologie ne doivent pas concurrencer la biologie de la conservation en détournant des ressources des mesures de protection écologique nécessaires.

- 1 Henn V, Imken M 2021 Organismes génétiquement forcés: une autre dimension du génie génétique. Save Our Seeds, Berlin.
 - 2 CSS, ENSSER, VDW 2019 Gene Drives. A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations.
 - 3 Craig GB Jr, Hickey WA, Vandehey RC 1960 An inherited male-producing factor in *Aedes aegypti*. Science 132 (3443): 1887-1889.
 - 4 Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM 2014 Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. Elife 3: e03401.
 - 5 Gantz VM, Bier E 2015 The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. Science 348: 442.
 - 6 Russell J, Meyer J, Holmes N, Pagad S 2017 Invasive alien species on islands: Impacts, distribution, interactions and management. Environmental Conservation, 44 (4), 359-370.
 - 7 Godwin J, Serr M et al. 2019 Rodent gene drives for conservation: opportunities and data needs. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 286 (1914): 20191606.
 - 8 Cf. 2.
 - 9 Hefferon K, Herring R 2020 Engineered Gene Drives and their Value in the Control of Vector-Borne Diseases, Weeds, Pests, and Invasive Species. In GMOs 401-419.
 - 10 Cf. 2.
 - 11 Cf. 2.
 - 12 Cf. 2.
 - 13 Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain CENH 2019 Le forçage génétique. Réflexions éthiques sur l'utilisation du forçage génétique (gene drive) dans l'environnement.
 - 14 Westra J et al. 2016 Gene Drives. Policy Report. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Niederlande.
 - 15 [www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19\(B\).pdf?__blob=publicationFile&v=1/](http://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19(B).pdf?__blob=publicationFile&v=1/)
 - 16 www.gesetze-im-internet.de/gentsv_2021
 - 17 Kasperbauer TJ 2017 Should We Bring Back the Passenger Pigeon? The Ethics of De-Extinction Ethics, Policy & Environment 20 (1): 1-14.
 - 18 Valdez RX, Kuzma J, Cummings CL, Peterson MN 2019 Anticipating risks, governance needs, and public perceptions of de-extinction. Journal of Responsible Innovation, 6 (2) 211-231.
 - 19 Bennett J, Maloney R et al. 2017 Spending limited resources on de-extinction could lead to net biodiversity loss. Nature Ecology and Evolution 1: 0053.
 - 20 <https://colossal.com>
 - 21 Patzner MS, Mueller, CW et al. 2020 Iron mineral dissolution releases iron and associated organic carbon during permafrost thaw. Nature Communications 11: 6329.
 - 22 Zimov NS et al. 2009 Carbon storage in permafrost and soils of the mammoth tundra-steppe biome: Role in the global carbon budget. Geophysical Research Letters 36 (2).
 - 23 Turetsky MR, Abbott BW et al. 2020 Carbon release through abrupt permafrost thaw. Nature Geoscience 13: 138-143.
 - 24 Shapiro B 2015 Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species? Genome Biology 16: 228.
 - 25 Callaway E 2015 Mammoth genomes provide recipe for creating Arctic elephants. Nature 521: 18-19.
 - 26 Loi P, Saragusty J, Ptak G 2014 Cloning the mammoth: a complicated task or just a dream? Advances in Experimental Medicine and Biology 753: 489-502.
 - 27 Brown JL, Göritz F et al. 2004 Successful artificial insemination of an Asian elephant at the National Zoological Park. Zoobiology 23: 45.
 - 28 Shapiro B 2015 How to clone a mammoth: the science of de-extinction. Princeton, NJ: Princeton University Press.
 - 29 Novak BJ 2018 De-Extinction Genes 9 (11): 548.
 - 30 Novak BJ, Estes JA et al. 2018 Experimental Investigation of the Dietary Ecology of the Extinct Passenger Pigeon, *Ectopistes migratorius*. Frontiers in Ecology and Evolution 6: 18.
 - 31 <https://reviverestore.org/projects/the-great-passenger-pigeon-comeback/progress-to-date/>
 - 32 Cf. 18.
 - 33 Govier T 2021 Appealing to ignorance? De-extinction and accounts of a fallacy. Journal of Applied Logics 2631 (1): 75.
 - 34 Blockstein D 2017 We can't bring back the passenger pigeon: the ethics of deception around de-extinction. Ethics, Policy and Environment 20 (1): 33-37.
 - 35 IUCN/SSC 2013 Guidelines for reintroductions and other conservation translocations (Version 1.0. Gland). Switzerland: IUCN Species Survival Commission.
 - 36 Cohen S 2014 The ethics of de-extinction Nano-ethics 8 (10): 51-78.
 - 37 Reynolds JL 2021 Engineering biological diversity: the international governance of synthetic biology, gene drives, and de-extinction for conservation. Current Opinion in Environmental Sustainability 49: 1-6.
 - 38 Species Survival Commission IUCN/SSC Guiding Principles on Creating Proxies of Extinct Species for Conservation Benefit v.1.0 (IUCN, 2016).
 - 39 Jasanoff S, Hurlbut JB 2018 A global observatory for gene editing. Nature 555 (7697): 435-437.
 - 40 Kofler N, Collins JP, Kuzma J, Marris E 2018 Editing nature: Local roots of global governance. Science 362 (6414): 527-529.
 - 41 Cf. 38.
 - 42 Phelps MP, Seeb LW, Seeb JE 2020 Transforming ecology and conservation biology through genome editing. Conservation Biology 34 (1): 54-65.
 - 43 Cleves PA, Tinoco AI et al. 2020 Reduced thermal tolerance in a coral carrying CRISPR-induced mutations in the gene for a heat-shock transcription factor. Proceedings of the National Academy of Sciences 117 (46): 28899-28905.
 - 44 Novak B, Maloney T, Phelan R 2018 Advancing a New Toolkit for Conservation: From Science to Policy. The CRISPR Journal 1 (1): 11-15.
 - 45 D'Elia J, Haig SM, Mullins TD, Miller MP 2016 Ancient DNA reveals substantial genetic diversity in the California Condor (*Gymnogyps californianus*) prior to a population bottleneck. The Condor 118 (4): 703-714.
- Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants: www.stopogm.ch/dossier-animauxGM**



Xénogreffe

Modifier génétiquement des cochons afin que leurs organes, tissus et cellules puissent être utilisés en médecine humaine, tel est l'objectif de la xénogreffe. Ce domaine de recherche a débuté en 1992, lorsque l'entreprise Imutran a créé Astrid, le premier xénocochon en Angleterre.¹ Depuis, des chercheurs du monde entier s'efforcent d'amener la xénogreffe sur le chemin de la clinique. Ils ont déjà testé au moins 40 modifications génétiques différentes sur des cochons, seules ou en combinaison.² Il est apparu récemment que plusieurs adaptations du patrimoine génétique des animaux seraient nécessaires pour adapter leurs organes à l'homme.

Il n'est pas surprenant que ce soit le cas. Les cochons sont certes considérés comme des fournisseurs d'organes idéaux; ils grandissent rapidement et leurs organes sont à peu près de la même taille que ceux de l'homme. Mais comme l'homme et le cochon sont séparés par environ 80 millions d'années d'évolution, les différences de physiologie et de défense immunitaire constituent des barrières importantes qui ne peuvent être surmontées qu'au moyen de manipulations génétiques répétées.

On ne sait pas exactement combien de modifications sont nécessaires, ni dans quelle combinaison, pour quel organe, et cela fait l'objet de discussions et d'études en cours.^{2, 3, 4} Ce qui est clair en revanche, c'est que CRISPR/Cas rend plus simple et plus rapide la production de cochons dont le génome peut être modifié de manière ciblée à plusieurs endroits, ce qui donne un coup d'accélérateur à ce champ de recherche.^{5, 6} Rien que depuis 2017, une douzaine de nouveaux cochons dont le génome a été modifié plusieurs fois ont été créés (exemples dans le tableau 1).

Le fait que la xénogreffe connaisse un regain d'intérêt avec CRISPR/Cas a une deuxième raison: les chercheurs espèrent éliminer le risque que des rétrovirus appelés PERV (*porcine endogenous retroviruses*, rétrovirus endogènes porcins) passent d'un organe de cochon à l'homme lors d'une greffe.

Risque: zoonoses

Les zoonoses – les maladies infectieuses transmissibles des animaux à l'homme – constituent le risque de sécurité principal de la xénogreffe. Elles représentent une menace non seulement pour les personnes qui reçoivent les organes, mais aussi pour la population en général, puisqu'elles pourraient, dans le pire des cas, déclencher une pandémie.

Pour la plupart des agents pathogènes connus d'origine porcine, le risque de transmission peut être minimisé en plaçant les animaux dans des conditions exemptes d'agents pathogènes.⁷ Les PERV constituent une exception. Les rétrovirus, qui peuvent également infecter les cellules humaines, se sont nichés dans le patrimoine génétique des cochons et peuvent donc être actifs même dans un élevage exempt d'agents pathogènes. Le seul moyen de les rendre inactifs est actuellement offert par CRISPR/Cas. Les entreprises eGenesis et Qiha ont ainsi démontré sur deux races de cochons que cet outil permettait d'inactiver les 25 et 42 copies de PERV présentes dans leur patrimoine génétique (tableau 1).^{8, 9} Il n'est toutefois pas certain que le risque de transmission soit ainsi totalement éliminé comme l'espèrent les chercheurs. Les cochons dont le génome a été édité pourraient non seulement être nouvellement infectés par le PERV, mais il est également théoriquement possible que des recombinaisons réactivent le PERV.^{10, 11}

Le risque de zoonose est actuellement considéré comme faible par la majorité des experts, mais il ne peut pas être exclu. En particulier, le scénario selon

Le premier xénocochon a été créé en Angleterre en 1992.

Dans le cas des xénogreffes, des agents pathogènes d'origine animale pourraient être transmis aux personnes qui reçoivent les organes.

lequel il existe des agents pathogènes inconnus chez les cochons – qui ne présentent pas de symptômes chez les animaux et ne sont donc pas détectés, mais qui pourraient déclencher une épidémie dans la population humaine – reste d’actualité.¹²

CRISPR/Cas génère des investissements

Avec CRISPR/Cas, la recherche sur la xénogreffe attire aussi l’argent des entreprises pharmaceutiques et d’investissement. Les financements privés ont longtemps fait défaut, car la «Big Pharma» s’est retirée du domaine à la fin des années 1990, lorsqu’il est apparu que les PERV pouvaient infecter les cellules humaines. Aujourd’hui, les fonds affluent à nouveau. L’entreprise américaine United Therapeutics, par exemple, a versé en 2014 cent millions de dollars US pour le développement de xéno-poumons.¹³ Les deux start-ups eGenesis et Qihan, qui travaillent avec des cochons dont le PERV a été inactivé, ont collecté ensemble 292 millions de dollars US en deux tours de financement depuis 2019; 50 millions proviennent du groupe Bayer.^{14, 15} Avec le groupe chinois WH, c’est même le plus grand producteur mondial de viande de porc qui est de la partie. En 2017, sa filiale Smithfield Foods a créé une nouvelle unité aux États-Unis, avec le projet de gagner un jour de l’argent sur les xéno-organes.¹⁶

Ce que CRISPR/Cas ne peut pas résoudre, ce sont les problèmes éthiques. En effet, la xénogreffe reste une recherche qui utilise beaucoup d’animaux. Des dizaines de cochons sont génétiquement modifiés puis tués dans les laboratoires animaliers afin de tester leurs organes sur des singes dans le cadre d’expériences très dures. Et si le chemin vers la clinique aboutit, des milliers de cochons vivront chaque année comme fournisseurs d’organes dans des installations exemptes d’agents pathogènes, dans des conditions très éloignées d’un élevage respectueux des animaux.

La question de savoir si la xénogreffe sera un jour couronnée de succès reste ouverte. Après trente ans de recherche, aucun produit n’est encore sur le marché. Et un seul fait l’objet d’essais cliniques: l’entreprise XenoTherapeutics étudie depuis 2019 si le tissu cutané de cochons ayant subi des modifications génétiques simples convient au traitement de brûlures graves.^{17, 18} Plusieurs entreprises en Chine et aux États-Unis misent sur le fait que les cœurs et les reins de cochon pourraient bientôt faire l’objet d’essais cliniques (voir tableau 2). Leurs espoirs reposent sur les résultats d’essais sur des singes: un singe rhésus ayant survécu 499 jours avec un rein de cochon¹⁹ et un babouin, 264 jours avec un cœur de cochon²⁰, les progrès pourraient être tels que les autorités envisagent d’autoriser les essais cliniques.

Jusqu’à nouvel ordre, on ne sait pas non plus si la xénogreffe tiendra sa promesse de remédier à la pénurie d’organes. La première indication clinique pour les reins et les cœurs de cochon devrait être ce que l’on appelle le «bridge to transplantation»: les personnes gravement malades qui attendent le rein ou le cœur d’un donneur humain se voient proposer la transplantation d’un organe de cochon comme solution transitoire. Cela ne résoudrait toutefois pas le problème de la pénurie d’organes. Au contraire, le nombre de malades en attente d’un organe humain augmenterait.²¹

Xénogreffe en Suisse

La xénogreffe est en principe possible en Suisse. Une interdiction et un moratoire, qui ont fait l’objet de discussions au tournant du millénaire, n’ont pas trouvé de majorité dans le monde politique. Après des débats houleux, une

Depuis peu, beaucoup d’argent est investi dans cette branche de la recherche.

Les problèmes éthiques subsistent.

Un moratoire n’a pas trouvé de majorité dans le monde politique en Suisse.

Tableau 1: Exemples de xéno-cochons modifiés à plusieurs reprises à l'aide du génie génétique

Nombre de modifications	Nature des modifications	Fabricant (pays)	Littérature
6	1 KO + 5 TG	National Institute of Animal Science (Corée du Sud)	Kwon et al. 2017 ²⁹
7	2 KO + 5 TG	Université technique de Munich (Allemagne)	Fischer et al. 2016 ³⁰
9	4 KO + 5 TG	Université technique de Munich (Allemagne)	Fischer et al. 2020 ³¹
9	3 KO + 6 TG	UMMS + Revivacor (États-Unis)	Mohiuddin et al. 2021
11	3 KO + 8 TG	Université de Nanchang + Geneo Medicine (Chine)	Zou et al. 2020
25	25 PERV-KO	Université du Yunnan (Chine) + eGenesis (États-Unis)	Niu et al. 2017
54	3 KO + 9 TG + 42 PERV-KO	Qihan (Chine) + eGenesis (États-Unis)	Yue et al. 2021

KO: knock-out; PERV-KO: knock-out de copies de PERV; TG: transgénique
UMMS: University of Maryland School of Medicine

Tableau 2: Entreprises actives dans le domaine de la xénogreffe et leurs produits prévus

Société	Produits en cours de développement	Pays
Axonova Medical	Tissu nerveux d'embryons de cochons GalSafe de la société Revivacor; phase préclinique.	États-Unis
Clonorgan	Reins et valves cardiaques de cochons ayant subi des modifications multiples; phase préclinique.	Chine
eGenesis	Reins et cellules des îlots de Langerhans de cochons knock-out PERV modifiés à plusieurs reprises; phase préclinique.	États-Unis
Geneo Medicine	Tissu cutané de cochons onze fois modifiés pour le traitement de brûlures graves; phase préclinique.	Chine
Biotechnologie du poumon*	Poumons (XenoLung) de cochons modifiés à plusieurs reprises; phase préclinique.	États-Unis
Makana Therapeutics**	Reins de cochons triple knock-out; essais cliniques prévus à partir de 2022.	États-Unis
Optipharm	Cornée (Opti-Cornea) et cellules des îlots de Langerhans (Opti-Islet) de cochons à simple knock-out; phase préclinique.	Corée du Sud
Qihan Biotech	Organes, tissus et cellules de cochons knock-out PERV modifiés douze fois; phase préclinique.	Chine
Revivacor*	Reins (<i>Unikidney</i>) et cœurs (<i>Unihearts</i>) de cochons modifiés neuf ou dix fois; essais cliniques prévus à partir de 2022.	États-Unis
Xenotherapeutics	Xenoskin – Tissu de peau de cochon à simple knock-out pour le traitement des brûlures graves; phase clinique.	États-Unis

* Filiale de United Therapeutics; ** Filiale de Recombinetics

Malgré des recherches intensives, on ne sait pas si la xénotransplantation pourra un jour remédier la pénurie d'organes.

étude de TA-Swiss sur la xénogreffe²² et un publiforum au cours duquel un panel de citoyens s'est exprimé sur le sujet²³, le Parlement a décidé de réglementer le transfert d'organes porcins dans la Loi sur la transplantation et l'Ordonnance sur la xénotransplantation. Depuis lors, le transfert d'organes animaux à l'homme est autorisé, mais uniquement à condition que tout risque d'infection pour la population soit exclu.

La recherche dans le domaine existe en Suisse depuis les années 1990. À l'époque, c'est surtout Novartis qui y était engagé. Le groupe bâlois avait intérêt à élargir le marché de son immunosuppresseur, la cyclosporine, et prévoyait d'investir un milliard de francs dans le développement de la xénogreffe.²⁴ Lorsque le succès n'a pas été au rendez-vous et que le risque PERV est devenu évident, Novartis s'est retiré. Aujourd'hui, la recherche se limite aux universités, la Suisse étant – proportionnellement au nombre d'habitants – le pays leader en Europe.²⁵ Depuis 2021, le projet Xenocure, d'une durée de quatre ans, est en cours. Dans ce cadre, les universités de Berne et de Genève, en collaboration avec l'université Ludwig Maximilian de Munich, ont pour objectif de produire des cochons modifiés par CRISPR/Cas, dont les organes peuvent être utilisés dans des essais précliniques et cliniques.²⁶ Le Fonds national suisse pour la recherche scientifique (FNS) soutient ces recherches à hauteur de 2,6 millions de francs. C'est à peu près le montant qu'il a dépensé entre 2002 et 2018 pour un total de huit projets de xénogreffe.²⁷

Lorsque le sujet a été débattu en Suisse à la fin des années 1990, la réponse était un «oui, mais» critique et sceptique. Quelle est la situation aujourd'hui? Un débat public continu sur le sujet, comme le recommandait une étude de TA-Swiss en 2019²⁸, fait défaut. On ne sait pas si les expériences dramatiques de la pandémie COVID-19 changeront quelque chose à la manière dont la population évalue le risque zoonotique de la xénogreffe. Reste également ouverte la question de savoir quelles voies sont aujourd'hui socialement souhaitables et dignes d'être encouragées pour pallier la pénurie d'organes. Il existe quelques alternatives: des mesures visant à augmenter le don d'organes, le renforcement de la prévention des maladies conduisant au besoin d'une greffe, la recherche et le traitement de ces maladies ainsi que la poursuite du développement d'organes artificiels ou la promotion de la bio-impression et de l'ingénierie tissulaire.

Si la xénogreffe devait arriver au stade clinique, il faudrait en outre répondre à des questions qui n'ont guère été discutées jusqu'à présent. Par exemple, la problématique de la répartition équitable: qui décide, et selon quels critères, qui reçoit un organe de cochon et qui reçoit un organe humain? Ou encore, le sujet des conflits d'intérêts qui surgissent lorsque les organes ne sont plus donnés, mais vendus par une industrie en plein essor: Qui passe en premier? Les personnes malades ou les profits des entreprises?

En Suisse, la recherche sur la xénogreffe se limite actuellement aux universités.

Un débat public continu sur le niveau d'acceptance de la xénogreffe dans la population fait défaut.

- 1 Allen, WH 1995 Farming for spare body parts. *Bioscience* 45 (2): 73-75.
 - 2 Kemter E, Schnieke A et al. 2020 Xenorgan donor pigs with multiple genetic modifications – the more the better? *Current Opinion in Genetics & Development* 64: 60-65.
 - 3 Zou L, Zhang Y et al. 2020 Selective germline genome edited pigs and their long immune tolerance in non human primates. *bioRxiv* DOI:10.1101/2020.01.20.912105
 - 4 Ryczek N, Hryhorowicz M et al. 2021 CRISPR/Cas technology in pig-to-human xenotransplantation research. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (6): 3196.
 - 5 Reardon S 2015 New life for pig-to-human transplants. *Nature News* 527 (7577): 152.
 - 6 Perkel JM 2016 Xenotransplantation makes a comeback. *Nature Biotechnology* 34 (1): 3-5.
 - 7 Fishman JA 2018 Infectious disease risks in xenotransplantation. *American Journal of Transplantation* 18 (8): 1857-1864.
 - 8 Niu D, Wie HJ et al. 2017 Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science* 357 (6357): 1303-1307.
 - 9 Yue Y, Xu W et al. 2021 Extensive germline genome engineering in pigs. *Nature Biomedical Engineering* 5 (2): 134-143.
 - 10 Godehardt AW, Fischer N et al. 2020 Characterization of porcine endogenous retrovirus particles released by the CRISPR/Cas9 inactivated cell line PK15 clone 15. *Xenotransplantation* 27 (2): e12563.
 - 11 Lu T, Yang B et al. 2020 Xenotransplantation: current status in preclinical research. *Frontiers in Immunology* 10: 3060.
 - 12 Springer 1999 Xenotransplantation. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-38283-7_158
 - 13 Cf. 15.
 - 14 eGenesis 2021: www.egenesisbio.com
 - 15 Qihan 2021: www.qihanbio.com/
 - 16 Waltz E 2017 When pig organs will fly. *Nature Biotechnology* 35 (12): 1133-1138.
 - 17 NIH 2021 Evaluation of safety of XenoSkin™ for treatment of severe and extensive, partial and full thickness burns. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03695939>
 - 18 Dolgin E 2021 First GM pigs for allergies. Could xenotransplants be next? *Nature Biotechnology* 39 (4): 397-400.
 - 19 Kim SC, Mathews DV et al. 2019 Long-term survival of pig-to-rhesus macaque renal xenografts is dependent on CD4 T cell depletion. *American Journal of Transplantation* 19 (8): 2174-2185.
 - 20 Mohiuddin M, Goerlich C et al. 2021 Progressive genetic modifications with growth hormone receptor knockout extends cardiac xenograft survival to 9 months. Preprint, DOI: 10.21203/rs.3.rs-382870/v1
 - 21 Petermann T, Sauter A 1999 Xenotransplantation. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Arbeitsbericht Nr. 64. www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab064.pdf
 - 22 Hüsing B, Engels E-M et al. 1998 Technikfolgenabschätzung Xenotransplantation. Schweizerischer Wissenschafts- und Technologierat, Programm TA, August 1998, Bern.
 - 23 TA-Swiss 2001 Transplantationsmedizin – Bericht des Bürgerpanels. <https://repository.publisso.de/resource/fri:2504304-1/data>
 - 24 Cf. 13.
 - 25 Puga Yung G, Rieben R et al. 2017 Xenotransplantation: where do we stand in 2016? *Swiss Medical Weekly* 147: w14403.
 - 26 SNF 2021a Xeno2Cure – advanced engineering and testing of organ donor pigs. Projekt-Nummer 198577. Schweizerischer Nationalfonds. <http://p3.snf.ch/Project-198577>
 - 27 SNF 2021b Datenbank P3. Projekte 67001, 103935, 109921, 130705, 138376, 156193 und 159594. <http://p3.snf.ch/Default.aspx>
 - 28 Lang A, Spök A et al. 2019 Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung. TA-SWISS 70/2019. <https://vdf.ch/genome-editing-interdisziplinare-technikfolgenabschätzung.html>
 - 29 Kwon DJ, Kim DH et al. 2017 Generation of α -1, 3-galactosyltransferase knocked-out transgenic cloned pigs with knocked-in five human genes. *Transgenic Research* 26 (1): 153-163.
 - 30 Fischer K, Kraner-Scheiber S et al. 2016 Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by 'combineering', gene stacking and gene editing. *Scientific Reports* 6 (1): 1-11.
 - 31 Fischer K, Rieblinger B et al. 2020 Viable pigs after simultaneous inactivation of porcine MHC class I and three xenoreactive antigen genes GGTA1, CMAH and B4GALNT2. *Xenotransplantation* 27 (1): e12560.
- Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants: www.stopogm.ch/dossier-animauxGM**



Chimères animal-humain

Depuis une dizaine d'années, un nombre croissant de chercheurs s'intéresse à une forme particulièrement controversée de la xéno greffe: la création d'êtres hybrides cochon-humain comme fournisseurs d'organes. L'objectif est que des cochons produisent des organes personnalisés et non rejetés lors de la greffe sur les malades. La prise d'immunosuppresseurs à vie ne serait ainsi plus nécessaire, du moins on l'espère.

Cela devrait être possible à l'aide d'une procédure qui porte le nom compliqué de «complémentation de blastocystes» (le blastocyste est un stade de développement embryonnaire précoce). Elle combine la technique des cellules souches et l'utilisation de l'édition génomique et comprend cinq étapes – expliquées ici de manière simplifiée à l'aide d'un exemple de production de foie:

1. Des cellules de peau sont prélevées sur la personne qui a besoin d'un foie et reprogrammées dans une boîte de Pétri pour devenir des «cellules souches pluripotentes induites» (cellules iPS). Les cellules iPS peuvent se développer en presque tous les types de cellules du corps.
2. Chez les embryons porcins, le gène responsable de la formation du foie est désactivé par génie génétique. Un espace vide se forme à la place du foie.
3. Les cellules iPS de la personne malade sont introduites dans les embryons porcins GM, où elles remplissent la niche puis se développent en foie.
4. Une truie porte les embryons chimériques.
5. Le cochon contenant le foie humain est élevé dans des conditions exemptes d'agents pathogènes et tué lorsque le foie a atteint la bonne taille.

Jusqu'à présent, les chercheurs ont surtout étudié la faisabilité de la complémentation de blastocystes sur des rongeurs. Au Japon, ils ont produit des souris avec un pancréas de rat¹ ainsi que des rats avec des reins de souris², des spermatozoïdes de souris³ ou des cellules des îlots de Langerhans de souris⁴. Aux États-Unis, des souris avec des yeux ou des cœurs de rats⁵ ont été créées, et en Chine, des souris avec des vaisseaux sanguins de rats.⁶ Des chercheurs américains ont fait un pas dans le développement d'applications pour les humains. Ils ont testé le concept sur des hybrides cochon-humain et ont ainsi créé des embryons porcins dont les vaisseaux sanguins⁷ ou les muscles squelettiques⁸ sont issus de cellules humaines.

La xéno greffe chimérique n'en est encore qu'à ses débuts. Et il est encore difficile d'imaginer qu'elle puisse un jour être utilisée en phase clinique. Mais il est clair que CRISPR/Cas jouera un rôle important dans son développement futur.^{9, 10} Non seulement l'outil augmente l'efficacité avec laquelle il est possible de supprimer la formation d'un organe particulier dans les embryons animaux, mais il facilite également la production d'embryons modifiés à plusieurs reprises, ce qui sera nécessaire pour faire avancer cette nouvelle branche de la recherche. Un certain nombre d'embryons animaux modifiés avec ces nouveaux outils de génie génétique, dépourvus de certains organes, tissus ou types de cellules, ont déjà été créés récemment (voir tableau 1). Des embryons modifiés à plusieurs reprises devraient suivre. Ils sont nécessaires car, dans les chimères, les nerfs et les vaisseaux sanguins qui traversent l'organe à transplanter doivent également être «humanisés». ¹¹ Si cette humanisation n'avait pas lieu, les nerfs et les vaisseaux sanguins animaux déclencheraient une réaction de rejet chez les receveurs de la greffe.

Avec CRISPR/Cas, la complémentation de blastocystes a trouvé sa place dans le paysage de la recherche. Ainsi, à côté de la xéno greffe classique, une

La création d'êtres hybrides cochon-humain est une forme particulièrement controversée de la xéno greffe.

Actuellement, il est encore difficile d'imaginer que cette technologie puisse un jour être utilisée en médecine humaine.

autre stratégie douteuse sur le plan éthique s'établit pour pallier le manque d'organes. On peut se demander pourquoi il faut ce domaine de recherche qui réduit les animaux à des usines à organes, alors que des progrès ont été réalisés récemment avec des alternatives sans animaux comme *l'ingénierie tissulaire* ou la bio-impression d'organes. En outre, la question de savoir comment justifier le sacrifice d'animaux pendant la recherche et le développement est controversée si les perspectives de succès sont si faibles. Car il est difficile d'imaginer que les cochons puissent un jour être techniquement humanisés de manière que leurs organes puissent être transplantés sans immunosuppresseurs. Il semble également peu probable que la procédure de complémentation de blastocystes puisse un jour être standardisée de manière qu'une autorité de contrôle des médicaments accorde l'autorisation.¹²

En fin de compte, la création d'êtres vivants qui brouillent la distinction claire entre l'animal et l'homme est particulièrement préoccupante.¹³ Les chimères existent certes depuis longtemps dans la recherche, mais jusqu'à présent, les cellules humaines n'ont toujours été transférées chez les animaux qu'à un stade de développement tardif – généralement après la naissance. Dans le cas de la complémentation de blastocystes, en revanche, le mélange s'effectue à un stade très précoce: des cellules souches humaines sont placées dans des embryons animaux datant de cinq ou six jours. Comme il n'est pas possible de contrôler l'endroit où les cellules humaines s'implantent, elles pourraient également se développer chez l'animal en donnant des parties du corps particulièrement préoccupantes sur le plan moral – par exemple, des spermatozoïdes et des ovules, ou des cellules nerveuses dans le cerveau.¹⁴

Afin de mieux maîtriser la formation d'êtres hybrides, plusieurs types de chimères animal-animal et animal-humain ont été étudiés ces dernières années (voir tableau 2). La création d'embryons singe-humain, comme cela a été fait pour la première fois en Chine en 2019, est particulièrement controversée.¹⁵

Aucun embryon animal-humain n'a encore été porté à terme. Mais cela pourrait bientôt arriver au Japon et aux États-Unis, les deux pays leaders en matière de transplantation chimérique. Le Japon a assoupli ses règles en 2019 et autorise depuis lors la gestation et la naissance de chimères animal-humain.¹⁶ Aux États-Unis, la gestation de chimères animal-humain est déjà autorisée. Les chercheurs ont certes respecté jusqu'à présent le moratoire mis en place par les National Institutes of Health en 2015. Mais cette limitation devrait bientôt être levée.

Xénogreffe chimérique en Suisse

Des projets de xénogreffe chimérique existent aussi en Suisse. À l'Université de Genève, des chercheurs travaillent à la modélisation de la production de foies chimériques chez les rongeurs. Jusqu'à présent, des souris ont été créées avec des foies de rats.¹⁷ Dans le cadre d'un projet en cours, des hybrides souris-humains devraient être créés pour la première fois. Les chercheurs veulent en effet tester s'il est possible d'obtenir des embryons de souris qui développent un foie humain. Le FNS finance ce projet à hauteur de 793 000 francs.¹⁸ À l'EPF de Zurich, les chercheurs étudient si des êtres hybrides se prêtent à la production de cellules souches musculaires sur des rongeurs.¹⁹

Un large débat de société sur le pour et le contre de la xénogreffe chimérique fait actuellement défaut en Suisse. Du côté de la Confédération, la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine s'est certes penchée en 2006 sur les chimères, mais pas explicitement en rapport avec la pro-

Les animaux sont réduits à des usines à organes.

Le Japon et les États-Unis sont les deux pays leaders en matière de transplantation chimérique. Le Japon a assoupli ses règles en 2019 et autorise depuis lors les chimères animal-humain.

Tableau 1: Embryons d'animaux modifiés par CRISPR/Cas pour qu'ils ne développent pas certains organes, tissus ou cellules

Animal	Organes, tissus, cellules manquants	Fabricant, pays	Littérature
Souris	Poumons	Université de Niigata, Japon	Kitahara et al. 2020 ²⁴
	Yeux	Salk Institute for Biological Studies, États-Unis	Wu et al. 2017a ²⁵
	Pancréas	Salk Institute for Biological Studies, États-Unis	Wu et al. 2017a
	Cœur	Salk Institute for Biological Studies, États-Unis	Wu et al. 2017a
	Foie	Recombinetics, États-Unis	Ruiz-Estevez et al. 2021 ²⁶
Rat	Reins	NIPS - Institut national des sciences physiologiques, Japon	Goto et al. 2019 ²⁷
	Spermatozoïdes	NIPS - Institut national des sciences physiologiques, Japon	Kobayashi et al. 2021 ²⁸
Mouton	Pancréas	Université de Californie Davis, États-Unis	Vilarino et al. 2017 ²⁹
Cochon	Pancréas	Salk Institute for Biological Studies, États-Unis	Wu et al. 2017b
	Pancréas	Institut coréen de toxicologie, Corée du Sud	Kim et al. 2020 ³⁰
	Pancréas	Université Meiji International, Japon	Matsunari et al. 2020 ³¹
	Reins	Université Meiji International, Japon	Matsunari et al. 2020
	Reins	Université de médecine de Nanjing, Chine	Wang et al. 2019 ³²
	Muscles squelettiques	Université du Minnesota, États-Unis	Maeng et al. 2021
	Cellules des vaisseaux sanguins	Université du Minnesota, États-Unis	Das et al. 2020
Foie	Recombinetics, États-Unis	Ruiz-Estevez et al. 2021	

Tableau 2: Combinaisons animal-animal et animal-humain d'embryons chimériques dans la recherche fondamentale

Animal-animal	Animal-humain
Souris-rat	Souris-humain
Rat-souris	Cochon-humain
Macaque crabier-cochon	Mouton-humain
Chimpanzé-macaque rhésus	Bœuf-humain
Macaque rhésus-macaque queue de cochon	Humain-macaque crabier

Afin de mieux maîtriser la création d'êtres hybrides, plusieurs types de chimères animal-animal et animal-humain ont été étudiés ces dernières années.

duction d'organes. La majorité de la commission s'était alors opposée à la création de chimères animal-humain, car des structures partielles humaines pouvaient se former dans les animaux.²⁰ Les Académies des sciences, quant à elles, ont publié en 2009 une prise de position sur les êtres hybrides inter-espèces.²¹ L'accent y était mis sur les aspects de protection des animaux. La formation de chimères animal-humain n'a pas été fondamentalement remise en question.

D'un point de vue juridique, la recherche sur la xénogreffe chimérique semble se situer dans une zone grise en Suisse. La loi sur la procréation médicalement assistée et la loi relative à la recherche sur les cellules souches interdisent certes la production de chimères. Il n'est toutefois pas clair si la définition juridique des chimères englobe également les êtres hybrides issus d'un transfert de cellules iPS humaines dans des embryons animaux. Il faudra donc probablement clarifier où se situent les limites de ce qui est autorisé: Lors de la production d'embryons animaux-humains dans une boîte de Pétri? Lors du transfert des embryons dans des mères porteuses? Lors de la naissance d'êtres hybrides?

Il faut également se demander qui doit décider des essais sur les chimères en Suisse. Il est clair qu'une décision relevant du droit de la protection des animaux doit être prise par les cantons et leurs commissions d'expérimentation animale. Mais comme les préoccupations éthiques vont au-delà de cette protection des animaux, les projets de chimères devraient en outre être soumis à une procédure d'examen éthique spécialisée par des tiers. La Société internationale pour la recherche sur les cellules souches a publié des recommandations à ce sujet.^{22,23}

Alors que la première naissance d'un être hybride animal-humain est probablement imminente au niveau international et que la recherche sur les chimères suscite l'intérêt en Suisse, un débat public s'impose. En effet, c'est la société dans son ensemble qui devrait décider si l'éventuel sauvetage d'êtres humains gravement malades justifie la création de chimères animal-humain et quels sont les garde-fous éthiques et juridiques qui devraient s'appliquer à la recherche.

Il n'est pas clair où se situent les limites juridiques de ce qui est autorisé.

- 1 Kobayashi T, Yamaguchi T et al. 2010 Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell* 142 (5): 787-799.
- 2 Goto T, Hara H et al. 2019 Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sall1-targeted anephric rats. *Nature Communications* 10 (1): 1-9.
- 3 Kobayashi T, Goto T et al. 2021 Blastocyst complementation using Prdm14-deficient rats enables efficient germline transmission and generation of functional mouse spermatids in rats. *Nature Communications* 12 (1): 1-10.
- 4 Yamaguchi T, Sato H et al. 2017 Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* 542 (7640): 191-196.
- 5 Wu J, Vilarino M et al. 2017b CRISPR-Cas9 mediated one-step disabling of pancreatogenesis in pigs. *Scientific Reports* 7 (1): 1-6.
- 6 Wang X, Shi H et al. 2020 Generation of rat blood vasculature and hematopoietic cells in rat-mouse chimeras by blastocyst complementation. *Journal of Genetics and Genomics* 47 (5): 249-261.
- 7 Das S, Koyano-Nakagawa N et al. 2020 Generation of human endothelium in pig embryos deficient in ETV2. *Nature Biotechnology* 38 (3): 297-302.
- 8 Maeng G, Das S et al. 2021 Humanized skeletal muscle in MYF5/MYOD/MYF6-null pig embryos. *Nature Biomedical Engineering* DOI: 10.1038/s41551-021-00693-1
- 9 De Los Angeles A, Pho N 2018 Focus: Medical technology: Generating human organs via interspecies chimera formation: Advances and barriers. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 91 (3): 333.
- 10 Kuscu C, Bajwa A et al. 2020 Applications of CRISPR technologies in transplantation. *American Journal of Transplantation* 20 (12): 3285-3293.
- 11 Cf. 9.
- 12 Karberg S 2019 Japan erlaubt Chimären-Experimente für Organzucht. *Der Tagesspiegel online* vom 31. Juli 2019. www.tagesspiegel.de/wissen/mischwesen-aus-mensch-und-tier-japan-erlaubt-chimaeren-experimente-fuer-organzucht/24855836.html
- 13 Servick K 2019 Taking 'baby steps' to human organs in livestock. *Science* 364: 1217-1218.
- 14 Devolder K, Yip LJ 2020 The ethics of creating and using human-animal chimeras. *ILAR Journal*. DOI: 10.1093/ilar/ilaa002
- 15 Tan T, Wu J et al. 2021 Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo. *Cell* 184 (8): 2020-2032.
- 16 Cyranoski D 2019 Japan approves first human-animal embryo experiments. *Nature* 26. DOI: 10.1038/d41586-019-02275-3
- 17 Oldani G, Peloso A et al. 2018 Chimeric liver transplantation reveals interspecific graft remodelling. *Journal of Hepatology* 69 (5): 1025-1036.
- 18 SNF 2020 Immunosuppression-free transplantation of autologous livers grown in xenogeneic species. <http://p3.snf.ch/Project-185932>
- 19 UZH 2020 iPSC-based research in Zurich: Muscle biology. www.ipsc-research.uzh.ch/en/Research-groups/Muscle-biology.html
- 20 NEK 2006. Forschung an menschlichen Embryonen und Föten. Stellungnahme Nr. 11. Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin. www.nek-cne.admin.ch/inhalte/Themen/Stellungnahmen/embryonen_de.pdf
- 21 Akademien Schweiz 2009 Interspezies-Mischwesen: Aspekte des Tierschutzes. Stellungnahme der Ethikkommission für Tierversuche der Schweizerischen Akademie für Medizinische Wissenschaften SAMW und der Akademie der Naturwissenschaften Schweiz SCNAT. https://api.swiss-academies.ch/site/assets/files/3495/sn_interspezies_mischwesen_d.pdf
- 22 Hyun I, Clayton EW et al. 2021 ISSCR guidelines for the transfer of human pluripotent stem cells and their direct derivatives into animal hosts. *Stem Cell Reports* 16 (6): 1409-1415.
- 23 Lovell-Badge R, Anthony E et al. 2021 ISSCR guidelines for stem cell research and clinical translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports* 16 (6): 1398-1408.
- 24 Kitahara A, Ran Q et al. 2020 Generation of lungs by blastocyst complementation in apneumic Fgf10-deficient mice. *Cell Reports* 31 (6): 107626.
- 25 Wu J, Platero-Luengo A et al. 2017a Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells. *Cell* 168 (3): 473-486.
- 26 Ruiz-Esteve M, Crane AT et al. 2021 Liver development is restored by blastocyst complementation of HHEX knockout in mice and pigs. *Stem Cell Research & Therapy* 12 (1): 1-13.
- 27 Cf. 2.
- 28 Cf. 3.
- 29 Vilarino M, Rashid ST et al. 2017 CRISPR/Cas9 microinjection in oocytes disables pancreas development in sheep. *Scientific Reports* 7 (1): 1-10.
- 30 Kim YJ, Kim YK et al. 2020 Generation of apneumatic pigs by CRISPR/Cas9 microinjection. *Kalas (Korean Association for Laboratory Animal Science) International Symposium*, 131-131.
- 31 Matsunari H, Watanabe M et al. 2020 Compensation of disabled organogenesis in genetically modified pig fetuses by blastocyst complementation. *Stem Cell Reports* 14 (1): 21-33.
- 32 Wang J, Liu M et al. 2019 Disabling of nephrogenesis in porcine embryos via CRISPR/Cas9-mediated SIX1 and SIX4 gene targeting. *Xenotransplantation* 26 (3): e12484.

Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants: www.stopogm.ch/dossier-animauxGM



Gene pharming

«Production de l'activateur tissulaire du plasminogène humain dans du lait de souris transgénique.» Avec ce titre, l'entreprise américaine Integrated Genetics annonçait en 1987 la naissance du premier animal GM au monde qui produisait dans son lait une protéine issue de l'être humain. Elle lançait en même temps ce que l'on appelle en anglais *le gene pharming* – un domaine de recherche qui utilise le génie génétique pour transformer les animaux en bioréacteurs afin qu'ils produisent des protéines à vocation d'utilisation médicale pour les humains. Le terme *gene pharming* vient de la combinaison des mots *farming* (agriculture) et *pharmaceuticals* (composés pharmaceutiques).

Trois raisons principales ont motivé le lancement du *gene pharming* à l'époque: premièrement, il est apparu que les protéines produites par génie génétique pouvaient aider à traiter de nombreuses maladies. Deuxièmement, la production de ces médicaments, appelés produits biologiques, promettait des bénéfices énormes. Et troisièmement, on croyait que les protéines contenues dans le lait des vaches, des chèvres et des lapins ou dans le blanc d'œuf des poules pouvaient être produites par génie génétique de manière plus précise et surtout plus économique que dans des bioréacteurs contenant des bactéries, des levures ou des cellules de mammifères GM. Trois raisons pour lesquelles la démonstration de la faisabilité avec le lait de souris a été suivie de nombreux autres projets de *gene pharming*.^{1,2}

On ne sait pas combien d'espèces ont été testées et utilisées comme bioréacteurs à ce jour dans le monde. Ce que l'on sait en revanche, c'est que les médicaments biologiques, dont le chiffre d'affaires mondial annuel avoisine les 300 milliards de francs, font depuis longtemps partie des médicaments les plus performants, mais que le *gene pharming* ne s'est pas imposé dans leur fabrication. Un coup d'œil sur le registre de l'Agence européenne des médicaments montre à quel point le marché des médicaments biologiques issus d'animaux GM est petit. En juillet 2021, on y trouve 296 médicaments produits par génie génétique (VFA 2021³). Deux d'entre eux seulement proviennent d'animaux GM. La situation n'est pas différente en dehors de l'UE, puisque seuls quatre médicaments biologiques issus d'animaux GM sont commercialisés dans le monde (voir tableau 1).

Deux raisons principales expliquent pourquoi le *gene pharming* obtient de si mauvais résultats⁴: la première réside dans la faible efficacité et précision du génie génétique classique. Ces méthodes ne permettent pas aux chercheurs de déterminer à quel endroit du patrimoine génétique des animaux ils insèrent les gènes codant pour les protéines humaines, ni de contrôler le nombre de copies de gènes qu'ils insèrent. Il en résulte que le *gene pharming* est basé sur le principe des essais et des erreurs et que la fabrication de bioréacteurs animaux qui produisent des protéines humaines de manière stable et en quantités économiquement rentables est une question de chance et ne réussit que rarement. La deuxième raison est que les entreprises pharmaceutiques n'ont pas du tout besoin d'animaux GM pour fabriquer leurs produits biologiques. En effet, avec les systèmes de bioréacteurs, elles disposent depuis longtemps de plates-formes de production qui fonctionnent bien, qui ne font pas appel aux animaux et qui ne sont pas contestées sur le plan éthique. Plus de 99% des médicaments biologiques sont aujourd'hui produits dans des bioréacteurs à partir de bactéries, levures, cellules de mammifères, d'insectes ou d'humains GM. Le modèle privilégié est la production dans des cellules de mammifères.⁵ Dans l'UE, par exemple, 77% des nouveaux médicaments biologiques autorisés entre 2015 et 2020 proviennent de telles cellules (VFA 2021⁶).

Le génie génétique transforme les animaux en bioréacteurs produisant des médicaments – un nouveau type d'animaux de rente!

L'utilité du *gene pharming* est controversée. Il existe déjà des alternatives moins chères.

Tableau 1: Animaux GM pour produire des substances actives recombinantes disponibles dans le commerce

Animal	Produit	Substance active	Indication	Fabricant	Autorisation
Chèvre	ATryn	Antithrombine III	Déficit héréditaire en antithrombine	rEVO Biologics*	États-Unis
Lapin	Ruconest	Inhibiteur C1	Angio-œdème héréditaire	Groupe Pharming	UE, États-Unis
	Sevenfact	Facteur VIIA	Hémophilie A et B	HEMA Biologics*	États-Unis
Poulet	Kanuma	Sebelipase	Déficit en lipase acide lysosomale	Alexion	Suisse, UE, États-Unis

* Filiale du LFB

Bien que plusieurs autorisations aient été accordées, la demande est presque inexistante.

Tableau 2: Substances actives dérivées d'animaux GM actuellement en développement

Substance active	Utilisation potentielle	Fabricant (pays)	Méthode	Source
Poulet				
Trastuzumab	Biosimilaire contre le cancer du sein et de l'estomac	Roslin Technologies (Royaume-Uni), Cosmo Bio (Japon)	NTGG	https://roslintech.com , Mukae et al. 2021
Interféron bêta humain	Biosimilaire contre la sclérose en plaques	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japon)	NTGG	Oishi et al. 2018
Facteur de croissance épidermique	Substance active candidate pour la cicatrisation des plaies	Université de Guangxi (Chine)	NTGG	Qin et al. 2019
Vache				
Somatropine	Biosimilaire contre l'hypotrophie	Biosidius (Argentine)	GGC	www.biosidius.com.ar
MabThera	Biosimilaire contre le lymphome non hodgkinien	Université agricole de Chine	GGC	Zhang et al. 2018
Lactoferrine humaine	Compléments alimentaires	Université agricole de Chine	GGC	Wang et al. 2017
Lysozyme humain	Compléments alimentaires	Université agricole de Chine	GGC	Lu et al. 2016
Lactoferrine humaine + lysozyme humain	Compléments alimentaires	INTA (Argentine)	GGC	Kaiser et al. 2017
Albumine humaine	Excipient pharmaceutique	WFIRM (États-Unis), Northwest A&F University (Chine)	NTGG	Moghaddassi et al. 2014, Luo et al. 2016
Anticorps polyclonaux	Un candidat médicament contre le Covid-19	SAb Biotherapeutics (États-Unis)	GGC	Leslie 2020
Mouton				
Mélatonine	Compléments alimentaires	Université agricole de Chine	NTGG	Ma et al. 2017
Cochon				
Somatropine	Biosimilaire contre l'hypotrophie	CHO-A Pharmaceutical (Corée du Sud)	GGC	Lee et al. 2020
Albumine humaine	Excipient pharmaceutique	Université médicale militaire (Chine)	NTGG	Peng et al. 2015
Insuline humaine	Biosimilaire contre le diabète	GIBM (Chine)	NTGG	Yang et al. 2016
Buffle d'eau				
Insuline humaine	Biosimilaire contre le diabète	ICAR-NDRI (Inde)	GGC	Mehta et al. 2019
Chèvre				
Cetuximab	Biosimilaire contre le cancer du côlon	LFB Biotechnologies (France)	GGC	Laible et al. 2020
Follitropine	Biosimilaire contre les troubles de la fertilité	Northwest A&F University (Chine)	NTGG	Hua et al. 2021
Lactoferrine humaine	Compléments alimentaires	State University (Biélorussie)	GGC	Semak et al. 2019
Lactoferrine humaine	Compléments alimentaires	Université de Yangzhou (Chine)	NTGG	Yuan et al. 2017

GIBM: Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health; ICAR-NDRI: ICAR-National Dairy Research Institute; INTA: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria; WFIRM: Wake Forest Institute for Regenerative Medicine

Il n'est pas certain que l'édition du génome change la donne et apporte davantage de parts de marché au *gene pharming*. Certes, certains chercheurs – surtout en Chine – ont commencé à utiliser l'édition du génome (voir tableau 2), mais ces nouveaux outils ne déclenchent pas un boom. Car même si CRISPR/Cas compense certains des problèmes techniques rencontrés jusqu'à présent, les nouveaux avantages sont trop faibles pour que les entreprises pharmaceutiques se tournent vers la production dans les animaux GM. Il est beaucoup plus probable que les entreprises utilisent CRISPR/Cas pour optimiser la production dans les cellules de mammifères, comme cela a été démontré récemment dans différents travaux.^{7, 8, 9, 10}

Biosimilaires et compléments alimentaires issus d'animaux GM

Comme le montre le tableau 2, il existe actuellement deux tendances dans le domaine du génie génétique. D'une part, des entreprises tentent de créer des animaux GM qui produisent des génériques de médicaments biologiques – appelés «biosimilaires». Ces préparations sont généralement moins chères que les originaux, ce qui leur permet de réduire les coûts du système de santé et d'offrir à un plus grand nombre de personnes l'accès aux médicaments biologiques. De plus, elles augmentent la sécurité d'approvisionnement. Leur fabrication est donc en principe à saluer. On peut toutefois se demander pourquoi il faut utiliser des animaux pour cela, alors que la production sans animaux est possible dans des bioréacteurs. Les deux entreprises Roslin Technologies et Cosmo Bio, par exemple, ont modifié des poules de manière qu'elles produisent du trastuzumab dans leur blanc d'œuf – et ce bien que six biosimilaires de cet anticancéreux à base de cellules de mammifères soient déjà sur le marché.

La deuxième tendance est la production de substances actives utilisables comme compléments alimentaires ou dans des aliments fonctionnels. Plusieurs groupes travaillent à la production de lactoferrine humaine – une protéine aux effets antibactériens et anti-inflammatoires – dans des animaux GM. En Biélorussie, il y aurait un troupeau de 200 chèvres¹¹ et en Chine, un troupeau de 200 vaches¹² dont le lait est utilisé pour produire de la lactoferrine humaine. Mais la production de cette substance bénéfique pour la santé ne justifie pas forcément la modification génétique des vaches et des chèvres. Non seulement parce qu'il existe une autre forme de production, avec des bioréacteurs, mais aussi parce qu'une alimentation saine peut éviter d'avoir recours à cette substance.

Des usines d'animaux pour des anticorps humains

La recherche sur les anticorps monoclonaux humains constitue une forme particulière de *gene pharming*. Ces produits thérapeutiques, appelés hmAB (human monoclonal antibodies), sont de plus en plus utilisés en médecine. Ils sont certes produits avec des micro-organismes GM dans des bioréacteurs, mais leur développement fait appel à des animaux GM qui produisent les hmAB pour les tests. On utilise surtout des souris, plus rarement des rats, des vaches et des poulets.¹³ Avec CRISPR/Cas, les chèvres¹⁴ et les cochons¹⁵ pourraient également être utilisés. Plusieurs entreprises ont développé leurs propres lignées d'animaux brevetées, comme HuMAbMouse, XenoMouse, VelocImmune Mouse ou OmniChicken. Ces animaux sont tous modifiés de manière que les anticorps qu'ils produisent en réaction à un antigène soient partiellement ou totalement humains. Ces anticorps sont ensuite testés afin de déterminer s'ils ont une efficacité thérapeutique chez l'homme.

Plusieurs entreprises ont développé leurs propres lignées d'animaux brevetées (souris et poulets).

Près de trois quarts des anticorps monoclonaux autorisés aujourd'hui sont issus d'animaux GM.¹⁶ Le reste des anticorps humains autorisés montre que l'on peut aussi se passer d'animaux. Ils proviennent en effet de la recherche qui mise sur la technique dite de l'affichage de phage, avec laquelle les anticorps sont générés dans des levures ou des virus bactériens (bactériophages).^{17, 18}

La disponibilité de la technologie d'affichage de phage est l'une des raisons pour lesquelles le comité consultatif du laboratoire de référence de l'UE pour les méthodes de substitution à l'expérimentation animale (EURL-ECVAM¹⁹) a recommandé en 2020 que la science et l'industrie renoncent aux animaux pour la production d'anticorps.²⁰ Il a également demandé aux pays de l'UE de n'autoriser le développement et la production d'anticorps chez les animaux que si cela est scientifiquement justifié.^{21, 22}

Le *gene pharming* en Suisse

Le *gene pharming* est en principe possible en Suisse s'il sert au développement de thérapies destinées aux êtres humains. En revanche, il n'est pas clair si les produits issus du génie génétique peuvent être commercialisés dans notre pays en tant que compléments alimentaires ou en tant qu'aliments fonctionnels.²³ Étant donné que de tels produits se situent à la limite entre les denrées alimentaires et les médicaments, il pourrait être nécessaire de clarifier au cas par cas si une autorisation est admissible à la lumière de l'article 9 de la Loi sur le génie génétique. En outre, il pourrait arriver que des compléments alimentaires fabriqués à l'aide du génie génétique se retrouvent dans les rayons de notre pays via l'autorisation Novel Food de l'UE. En effet, depuis 2020, les produits fabriqués par génie génétique qui sont autorisés dans l'UE en tant que nouveaux aliments peuvent automatiquement être commercialisés en Suisse.

Sur les plus de 200 médicaments issus du génie génétique autorisés en Suisse, un seul provient d'un animal GM: le Kanuma, obtenu à partir d'œufs de poule, peut être utilisé depuis 2016 pour traiter les personnes souffrant d'un déficit en lipase acide lysosomale. Un produit issu du génie génétique fait en outre l'objet de tests cliniques, Ruconest. L'Hôpital universitaire de Bâle examine, en collaboration avec la société productrice, si le médicament produit sur des lapins peut aider en cas d'infections graves dues au SRAS-CoV-2, de lésions rénales après un infarctus du myocarde ou d'insuffisance rénale induite par un produit de contraste.²⁴

La recherche sur la production d'animaux GM n'existe actuellement pas en Suisse. Un projet de production d'interleukine chez le lapin²⁵, lancé à la fin des années 1980 à l'EPF de Zurich, a été interrompu.

Les deux fabricants suisses de produits biologiques Roche et Novartis produisent tous leurs médicaments transgéniques sans animaux dans des bioréacteurs. En ce qui concerne le développement de médicaments biologiques à base d'hmAB, Novartis, au moins, mise sur l'utilisation d'animaux GM.²⁶

Avec la production de ferments et la technique d'affichage de phage, il existe depuis longtemps des alternatives sans animaux au génie génétique. La recherche et l'industrie devraient donc renoncer à l'utilisation d'animaux GM, et la Confédération et les cantons ne devraient promouvoir et autoriser des projets impliquant le génie génétique et ses produits que si l'utilisation d'animaux GM est scientifiquement justifiée.

Il n'est pas clair si les produits issus du génie génétique peuvent être commercialisés en Suisse en tant que compléments alimentaires ou en tant qu'aliments fonctionnels.

- 1 Houdebine LM 2009 Production of pharmaceutical proteins by transgenic animals. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 32 (2): 107-121.
- 2 Bertolini LR et al. 2016 The transgenic animal platform for biopharmaceutical production. *Transgenic Research* 25 (3): 329-343.
- 3 VFA 2021.
- 4 Walsh G 2018 Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nature Biotechnology* 36 (12): 1136-1145.
- 5 Hunter P 2019 The prospects for recombinant proteins from transgenic animals. *EMBO Reports* 20 (8): e48757.
- 6 VFA 2021.
- 7 Lin PC et al. 2021 Improving antibody production in stably transfected CHO cells by CRISPR-as9-mediated inactivation of genes identified in a large-scale screen with Chinese Hamster-specific siRNAs. *Biotechnology Journal* 16 (3): 2000267.
- 8 Schweickert PG et al. 2021 CRISPR/Cas 12a-mediated CHO genome engineering can be effectively integrated at multiple stages of the cell line generation process for bioproduction. *Biotechnology Journal* 16 (4): 2000308.
- 9 Tripathi NK, Shrivastava A 2019 Recent developments in bioprocessing of recombinant proteins: expression hosts and process development. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7: 420.
- 10 Dangi AK et al. 2018 Cell line techniques and gene editing tools for antibody production: a review. *Frontiers in Pharmacology* 9: 630.
- 11 Semak I et al. 2019 Development of dairy herd of transgenic goats as biofactory for large-scale production of biologically active recombinant human lactoferrin. *Transgenic Research* 28 (5): 465-478.
- 12 Wang M et al. 2017 Large-scale production of recombinant human lactoferrin from high-expression, marker-free transgenic cloned cows. *Scientific Reports* 7 (1): 1-10.
- 13 Ma B, Osborn M 2021 Transgenic animals for the generation of human antibodies. In: *Introduction to Antibody Engineering*. Springer, Cham: 97-127.
- 14 Fan Z et al 2019. Towards the generation of transchromosomal goats for the production of fully human immunoglobulin. *Reproduction, Fertility and Development* 31 (1): 228-228.
- 15 Chen F et al. 2015 Generation of B cell-deficient pigs by highly efficient CRISPR/Cas9-mediated gene targeting. *Journal of Genetics and Genomics* 42 (8): 437-444.
- 16 Cf. 13.
- 17 Valldorf B et al. 2021 Antibody display technologies: selecting the cream of the crop. *Biological Chemistry*. Vorveröffentlichung DOI: 10.1515/hsz-2020-0377
- 18 Cf. 13.
- 19 EURL-ECVAM.
- 20 Gray AC et al. 2020a Animal-free alternatives and the antibody iceberg. *Nature Biotechnology* 38 (11): 1234-1239.
- 21 Viegas Barroso J, Halder M, Whelan M 2020 EURL ECVAM recommendation on non-animal-derived antibodies. EUR 30185 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC120199>
- 22 Gray AC et al. 2020b Animal-derived-antibody generation faces strict reform in accordance with European Union policy on animal use. *Nature Methods* 17 (8): 755-756.
- 23 Eckhardt E, Marti M 2010 *Lebensmittel: Neue bio- und nanotechnische Entwicklungen*. Gutachten erstellt im Auftrag der Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH). www.ekah.admin.ch/inhalte/_migrated/content_uploads/Gutachten_Lebensmittel_technische_Entwicklungen_risicare_100414.pdf
- 24 Kofam 2021 Studienregister SNCTP. Koordinationsstelle Forschung am Menschen. www.kofam.ch/de/studienportal/
- 25 Bühler TA et al. 1990 Rabbit beta-casein promoter directs secretion of human interleukin-2 into the milk of transgenic rabbits. *Bio/Technology* 8 (2): 140-143.
- 26 Lu RM et al. 2020 Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Journal of Biomedical Science* 27 (1): 1-30.

Literatur Tabellen

Hua R, Liu J et al. 2021 Novel functional recombinant human follicle-stimulating hormone acquired from goat milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 69 (9): 2793-2804.

Kaiser GG et al. 2017 Detection of recombinant human lactoferrin and lysozyme produced in a bitransgenic cow. *Journal of Dairy Science* 100 (3): 1605-1617.

Laible G et al. 2020 Transgenic goats producing an improved version of cetuximab in milk. *FASEB BioAdvances* 2 (11): 638-652.

Lee SY et al. 2020 Structural and functional characterization of recombinant human growth hormone isolated from transgenic pig milk. *Plos one* 15 (7): e0236788.

Leslie M 2020 This cow's antibodies could be the newest weapon against COVID-19. *Science* 10.1126/science.abd1902.

Lu D et al. 2016 Large-scale production of functional human lysozyme from marker-free transgenic cloned cows. *Scientific Reports* 6 (1): 1-9.

Luo Y et al. 2016 Generation of TALE nickase-mediated gene-targeted cows expressing human serum albumin in mammary glands. *Scientific Reports* 6 (1): 1-11.

Ma T et al. 2017 An AANAT/ASMT transgenic animal model constructed with CRISPR/Cas9 system serving as the mammary gland bioreactor to produce melatonin-enriched milk in sheep. *Journal of Pineal Research* 63 (1): e12406.

Mehta P et al. 2019 Comparative analysis of buffalo (*Bubalus bubalis*) non-transgenic and transgenic embryos containing human insulin gene, produced by SCNT. *Theriogenology* 135: 25-32.

Moghaddassi S, Eyestone W, Bishop CE 2014 TALEN-mediated modification of the bovine genome for large-scale production of human serum albumin. *PloS one* 9 (2): e89631.

Mukae T et al. 2021 Production of recombinant monoclonal antibodies in the egg white of gene-targeted transgenic chickens. *Genes* 12 (1): 38.

Oishi I et al. 2018 Efficient production of human interferon beta in the white of eggs from ovalbumin gene-targeted hens. *Scientific Reports* 8 (1): 1-12.

Peng J et al. 2015 Production of human albumin in pigs through CRISPR/Cas9-mediated knockin of human cDNA into swine albumin locus in the zygotes. *Scientific Reports* 5 (1): 1-6.

Qin X et al. 2019 Efficient knock-in at the chicken ovalbumin locus using adenovirus as a CRISPR/Cas9 delivery system. *3 Biotech* 9 (12): 1-10.

Yang Y et al. 2016 Genetically humanized pigs exclusively expressing human insulin are generated through custom endonuclease-mediated seamless engineering. *Journal of Molecular Cell Biology* 8 (2): 174-177.

Yuan YG et al. 2017 Human lactoferrin efficiently targeted into caprine beta-lactoglobulin locus with transcription activator-like effector nucleases. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 30 (8): 1175.

Zhang R et al. 2018 A novel glycosylated anti-CD20 monoclonal antibody from transgenic cattle. *Scientific Reports* 8 (1): 1-11.

Dans la version numérique, la bibliographie est directement reliée aux URLs correspondants: www.stopogm.ch/dossier-animauxGM



Résumé et conclusion

La découverte des ciseaux génétiques CRISPR/Cas a ouvert une nouvelle dimension en permettant une accélération de la manipulation génétique des animaux. Jamais autant d'espèces animales différentes n'ont été modifiées à des fins de recherche et d'élevage. Les domaines d'application vont de la médecine à l'agriculture en passant par la protection de la nature, mais l'édition du génome devrait également être utilisée pour les animaux de compagnie. Dans ce contexte, la nécessité d'élaborer des directives valables à l'échelle mondiale pour l'emploi de nouveaux outils de génie génétique chez les animaux se fait de plus en plus pressante.

Nous avons encore peu de recul et d'expérience avec les organismes produits à l'aide de cette technologie dont les risques restent en grande partie non étudiés. Et ce, bien que des conséquences graves pour l'environnement et l'homme ne soient pas à exclure – surtout pour les applications qui sont disséminées dans la nature, comme le forçage génétique. Malgré cela, les autorités de certains pays ont déjà fait part de leur intention d'assouplir les règles d'autorisation des animaux modifiés à l'aide de CRISPR/Cas. C'est une démarche prématurée et irresponsable. En effet, l'introduction de ces nouvelles technologies doit non seulement être en accord avec les intérêts du marché, de la production et de l'être humain, mais il faut également s'assurer que la santé humaine, le bien-être animal et l'environnement ne souffrent en aucun cas de conséquences tardives irréversibles de l'intervention sur le patrimoine génétique. Il faut prendre en compte la protection des animaux et notamment leurs besoins en matière de conditions d'élevage et de soins appropriés.

Le nombre d'expériences utilisant des modèles animaux GM et la fréquence de leur utilisation dans la recherche augmentent rapidement dans le monde entier. En Suisse, entre 2017 et 2019, plus de 450 000 animaux GM ont été utilisés au total dans des expériences. Les méthodes d'édition du génome permettent par exemple de produire en quelques semaines un modèle de souris souhaité. L'une des tendances du génie génétique est la multiplication des demandes de brevets sur des animaux vivants destinés à l'expérimentation. En Europe, il existe déjà plus de 1500 brevets sur des animaux. Ces brevets sont économiquement intéressants, et de plus en plus d'entreprises investissent des millions pour les obtenir. L'éventail des espèces animales GM s'élargit également de plus en plus. Aux souris majoritairement utilisées se sont ajoutés des rats, des singes, des poissons, des lapins, des amphibiens, des hamsters, des porcs, des chiens, des poules et des moutons. La transparence sur le vrai vécu de ces animaux – lors de leur élevage et lors des expériences – fait défaut. La Société suisse de protection des animaux a tenté en vain d'obtenir que les expériences animales de degré de gravité 3 – impliquant les atteintes et souffrances les plus fortes, sans limite supérieure – soient interdites. Toutes les interventions politiques allant dans ce sens ont été rejetées. Pourtant, la qualité et la pertinence médiocres des expériences sur les animaux et leur mauvaise transposition à l'homme ne plaident pas pour la poursuite des expériences les plus contraignantes et pour la production de ces animaux développant artificiellement des maladies invalidantes. Les autorisations sont souvent délivrées par des commissions qui ne sont pas composées de manière équilibrée, et sur la base d'une pesée des intérêts lacunaire.

Depuis 35 ans, des éleveurs travaillent à la modification génétique d'animaux de rente. Le succès a été très modeste jusqu'à présent. Seul le porc GalSafe de l'entreprise Revivicor a été commercialisé. Avec l'apparition de l'édition du génome, un nouveau champ de recherche s'est ouvert en très peu de temps. Ce

Les risques et les conséquences pour la nature et l'homme restent en grande partie non étudiés. Des directives claires pour l'emploi des nouvelles techniques de génie génétique seraient nécessaires.

Animaux de laboratoire → p. 7

Animaux de rente → p. 25

boom est favorisé par l'évolution de l'environnement réglementaire. Plusieurs pays – dont le Japon, le Canada, le Brésil, l'Argentine et l'Australie – ont déjà décidé de réglementer moins strictement les animaux modifiés avec CRISPR/Cas. Cependant, de nombreux États n'ont pas encore réglementé l'édition du génome – comme les États-Unis, la Chine, l'UE et la Suisse. Aujourd'hui déjà, les différentes approches réglementaires sont source d'incertitude et de manque de transparence. Du point de vue de la protection des consommateurs, une dérégulation est préoccupante pour plusieurs raisons. D'une part, la suppression de l'obligation de déclaration (pas d'étiquetage spécifique) pourrait mettre en péril la liberté de choix des consommateurs pour toutes les denrées alimentaires d'origine animale; d'autre part, un affaiblissement de la réglementation existante risque d'assouplir les contrôles de sécurité prescrits par la Loi sur le génie génétique ou de les laisser entièrement sous la responsabilité des entreprises. Le bien-être animal pourrait également subir un revers massif en cas de dérégulation, car la majeure partie des projets de recherche dans le domaine de l'élevage d'animaux de rente vise à augmenter la production, qu'il s'agisse d'une augmentation du rendement en viande, en lait, en œufs ou en laine. Mais même des approches apparemment respectueuses des animaux, telles que l'absence de cornes, la résistance aux maladies ou l'influence sur l'expression sexuelle, ont tendance à encourager l'élevage et la détention intensifs d'animaux ou à légitimer leur maintien plutôt que de servir le bien-être des animaux.

Il est donc conseillé de renoncer aux animaux de rente issus des NTGG. Cela correspond à l'esprit de la Constitution fédérale, qui prescrit que le génie génétique appliqué aux animaux doit tenir compte de la dignité de la créature (article 120 Cst.), une raison pour laquelle la production de vertébrés GM à des fins agricoles n'est pas autorisée aujourd'hui.

Depuis le milieu des années 1990, l'élevage de poissons fait également l'objet d'expériences avec le génie génétique, mais avec un succès modeste. Seul un saumon, auquel un gène de croissance étranger à l'espèce a été inséré dans le patrimoine génétique, a reçu une autorisation depuis 2015 dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et du Sud. Actuellement, on trouve cependant au moins 37 projets de recherche qui tentent d'influencer des propriétés intéressantes sur le plan commercial grâce à l'édition du génome. Les États-Unis et la Chine sont en tête, mais des recherches intensives sont également menées en Europe, notamment en Norvège, l'un des principaux exportateurs de produits de la pêche. La plupart des projets se concentrent sur la croissance et le poids des poissons, parfois sur une meilleure résistance aux maladies. L'utilisation de CRISPR/Cas devrait conduire à une série de commercialisations de poissons GM dans les années à venir, en particulier dans les pays qui ont dérégulé l'édition du génome. Cela devrait avoir pour conséquence que des produits de la pêche sans déclaration et, ce qui est particulièrement grave, sans contrôle préalable de sécurité par l'État, puissent également être mis en vente chez nous.

Les projets d'édition du génome chez les animaux de compagnie sont comparables à ceux de l'élevage d'animaux de rente. La recherche porte sur des caractéristiques telles que la taille, la résistance aux maladies, le comportement ou l'apparence. Ce dernier aspect revêt souvent une importance particulière chez les animaux d'agrément, ce qui suscite des inquiétudes quant à l'émergence d'un marché d'animaux «design» sur commande et au renforcement des conséquences négatives de l'élevage sur des caractéristiques raciales extérieures, qui causent déjà souvent des souffrances aux animaux. Étant

Poissons de consommation → p. 35

Animaux de compagnie et de sport → p. 41

donné que la relation homme-animal joue un rôle particulier dans le rapport aux animaux de compagnie, des recherches sont également menées sur des applications telles que celles connues en médecine humaine. Ces animaux souffrent, comme l'humain, de diabète, de tumeurs ou de signes généraux de vieillissement. Des entreprises spécialisées dans les thérapies géniques ont reconnu ce potentiel et testent des possibilités d'adaptation de thérapies issues de la médecine humaine à la médecine vétérinaire.

Les forçages génétiques sont une forme extrême de l'application de CRISPR/Cas et probablement leur application la plus dangereuse. C'est une technique qui permet de diffuser rapidement des gènes artificiellement modifiés dans une population entière. Cela permettrait, par exemple, de lutter contre des espèces animales qui se sont installées dans des régions où elles n'étaient pas indigènes. Des applications potentielles de protection de la nature ou de restauration des écosystèmes ont également suscité l'intérêt des généticiens. Ainsi, le forçage génétique devrait aider à assurer la survie de la salamandre tachetée en Europe, une espèce menacée, grâce à la diffusion d'un gène de résistance à une mycose de la peau importée d'Asie. Mais le forçage génétique est difficile à contrôler et pourrait avoir de graves conséquences. L'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN) s'est prononcée en 2021 pour un processus de discussion de trois ans sur les questions liées à l'utilisation de cette technologie dans la protection de la nature.

Les NTGG devraient également servir à ralentir les effets de l'érosion de la biodiversité causée par l'homme et prolonger l'existence d'espèces en danger. Les instances internationales de protection de la nature et les groupes de recherche portent beaucoup d'intérêt à ce sujet actuellement. Il est important de s'interroger sur les méthodes à utiliser, sur le degré de menace qui justifierait leur emploi, et sur qui est censé prendre les décisions. Il est indispensable de procéder à une évaluation reposant sur un large consensus social. Les projets de résurrection d'espèces éteintes, comme le mammoth, ont eu le plus grand retentissement médiatique, mais il est peu probable qu'ils soient viables et utiles pour la nature. Il s'agit plutôt de projets faisant office d'instrument de propagande utile pour attirer de grosses sommes d'argent vers la recherche sur les nouvelles techniques de génie génétique.

Depuis 1992, des recherches sont menées pour modifier génétiquement les porcs afin que leurs organes, tissus et cellules puissent être utilisés pour des greffes en médecine humaine. Vu les différences de physiologie et la barrière des défenses immunitaires, cela demande des modifications génétiques répétées en divers sites du génome. Les ciseaux génétiques CRISPR/Cas ont rendu la production de porcs modifiés plus simple et plus rapide, accélérant les recherches. Par ailleurs, on espère par ces nouvelles techniques éviter le risque de transmission d'agents pathogènes animaux vers le receveur de la greffe et potentiellement, à travers lui, vers le reste de la population.

En Suisse, la xénogreffe est en principe possible. Une demande d'interdiction et de moratoire, au tournant du millénaire, n'a pas trouvé de majorité dans le monde politique. Dans notre pays, la recherche est limitée aux universités. En Europe, la Suisse est l'un des pays les plus avancés dans ce domaine.

La création d'êtres hybrides porc-humain pour fournir des organes est une forme de xénogreffe particulièrement controversée. Avec CRISPR/Cas, ce domaine de recherche a connu un essor. Désormais, l'hybridation s'effectue à un stade très précoce: des cellules souches humaines sont placées dans des embryons animaux au début de leur développement. Il n'est pas possible de

Protection de la nature → p. 47

Xénogreffe → p. 57

Chimères animal-humain → p. 63

contrôler l'endroit où les cellules humaines s'implantent, c'est pourquoi elles pourraient se développer chez l'animal en des parties du corps particulièrement préoccupantes, comme les spermatozoïdes, les ovules ou les cellules du cerveau. Aucun embryon de ces chimères animal-humain n'a encore été porté à terme, les chercheurs ont respecté jusqu'à présent le moratoire mis en place par les National Institutes of Health en 2015. Toutefois, au Japon et aux États-Unis – les deux pays leaders en matière de transplantation chimérique – cette restriction pourrait bientôt être levée. Le Japon a déjà assoupli ses règles en la matière en 2019.

Le *gene pharming*, un domaine de recherche qui associe la pharmacie et l'élevage d'animaux – utilise le génie génétique pour transformer les animaux en bioréacteurs qui produisent des médicaments et protéines à usage médical. La fabrication de ces produits, appelés agents biologiques, promettait autrefois des bénéfices énormes. On croyait que les protéines recherchées pouvaient être produites chez l'animal par génie génétique de manière plus précise et plus économique que dans des fermenteurs contenant des bactéries, des levures ou des cellules de mammifères. Cependant, contrairement aux fermenteurs, le *gene pharming* ne s'est pas imposé. Il semble peu probable que l'édition du génome change la situation et apporte à nouveau plus de parts de marché au *gene pharming*. Car même si CRISPR/Cas compense certains des problèmes techniques rencontrés jusqu'à présent, les nouveaux avantages sont trop faibles pour que les entreprises pharmaceutiques passent à la production dans les animaux GM. Il est beaucoup plus probable qu'elles recourent à CRISPR/Cas pour optimiser la production dans les cellules de mammifères dans les fermenteurs.

Le *gene pharming* serait en principe autorisé en Suisse s'il sert à la thérapie des êtres humains. Mais il n'est pas clair si les produits issus de ces techniques pourraient entrer dans cette catégorie, puisqu'ils sont à la limite entre les denrées alimentaires et les médicaments.

Gene pharming → p. 69

Glossaire

● Génie génétique classique (GGC)

Procédé de génie génétique de première génération. Le lieu d'insertion d'une nouvelle construction génétique ne peut pas être contrôlé (insertion aléatoire), des modifications complexes ne sont guère possibles. Des gènes étrangers provenant d'autres espèces sont souvent insérés (animal transgénique).

● Nouvelles techniques de génie génétique (NTGG)

Nouvelles techniques de modification du génome avec lesquelles on pense être en mesure de manipuler les génomes et la régulation des gènes de manière ciblée, planifiée et sans effets secondaires importants (édition du génome).

● Édition du génome

Terme générique désignant des techniques récentes de génie génétique utilisant des nucléases, c'est-à-dire des ciseaux à ADN capables de couper l'ADN à des endroits prédéfinis afin d'y apporter des modifications. Par rapport au génie génétique classique, les interventions sont plus faciles à contrôler, mais les effets non ciblés ne sont pas rares. La technique d'édition du génome la plus populaire actuellement est basée sur le complexe CRISPR/Cas.

● Ciseaux génétiques – CRISPR/Cas

Outil d'édition du génome développé en 2012. Les ciseaux génétiques permettent de désactiver, de modifier, de supprimer ou d'ajouter des gènes dans les génomes. L'outil se compose d'un guide pour la recherche de l'endroit à modifier (ARN guide) et d'une nucléase (protéine capable de couper un fragment d'ADN: protéine Cas).

● Organisme génétiquement modifié (OGM)

Les organismes génétiquement modifiés sont des organismes dont le matériel génétique a subi une modification qui ne se produit pas naturellement, ni par multiplication ni par recombinaison naturelle. Les produits issus des nouvelles techniques de génie génétique/de l'édition du génome sont également des OGM.

● Animaux transgéniques

Animaux génétiquement modifiés dans lesquels un ou plusieurs gènes étrangers à l'espèce ont été introduits. Le renoncement aux gènes étrangers, comme c'est souvent le cas pour les nouvelles techniques de génie génétique, n'offre pas une sécurité accrue. L'intervention dans le génome continue d'entraîner des effets secondaires imprévisibles. En outre, la technologie rend également accessibles à la modification des sites génétiques particulièrement protégés contre les mutations et permet de multiples interventions simultanées (multiplexage). Le risque augmente en conséquence.

Impressum

Éditeur

Alliance suisse pour une agriculture sans génie génétique (ASGG)
2017 Boudry
077 400 70 43
info@stopogm.ch
www.stopogm.ch
IBAN CH64 0900 0000 1746 0200 1

Protection Suisse des Animaux PSA
Dornacherstrasse 101
4018 Basel
061 365 99 99
sts@tierschutz.com
www.tierschutz.com
IBAN CH24 0077 0016 0505 5734 2

Rédaction

Julika Fitzi-Rathgen
Zsofia Hock
Paul Scherer

Relecture

Margarita Voelkle

Création

Bivgrafik GmbH, Zürich

Traitement d'images

Walker dtp, Winterthur

Date

Mars 2022



alliance suisse
pour une agriculture
sans génie génétique



