

SÉANCE THÉMATIQUE : "ANIMAUX À GÉNOME ÉDITÉ : SCIENCE, RÉGLEMENTATION ET SOCIÉTÉ"

THEMATIC SESSION: "GENOME-EDITED ANIMALS: SCIENCE, REGULATION AND SOCIETY"

Par Xavier MONTAGUTELLI*

(Communication présentée le 26 janvier 2023, Note acceptée le 19 mars 2023)

Mots-Clés : Edition génomique, animaux de rente, réglementation, perception sociétale

Keywords: CRISPR, One health, transgenesis, livestock, PRRSV.

Consciente des enjeux représentés par les applications des techniques de modification du génome dans les espèces animales, l'Académie vétérinaire de France s'est dotée depuis une dizaine d'années d'un groupe de travail chargé de suivre les évolutions scientifiques et technologiques, les publications scientifiques rapportant la production d'animaux à génome modifié et les évolutions réglementaires. Ce groupe, fondé et longtemps animé par notre confrère Jean-Louis Guénet, a organisé deux séances sur ce sujet le 21 juin 2018 et le 3 octobre 2019 pour faire un point sur les différentes techniques existantes et sur leur champ d'application. Il a également élaboré un avis que l'AVF a publié le 20 juin 2019¹, recommandant que soit encouragés et financés des projets de recherche basés sur l'édition des génomes, que soit élaborée une législation communautaire prenant en compte les caractéristiques spécifiques des animaux à génome édité et que les projets soient analysés au cas par cas par les instances compétentes, sur la base d'une évaluation scientifique et en prenant en compte l'acceptabilité sociétale. Michel Thibier et moi-même, qui animons désormais ce groupe de travail, avons jugé utile d'organiser une séance thématique pour présenter un état des lieux actualisés des aspects scientifiques, réglementaires et sociétaux.

Après la publication princeps de Jon Gordon et Franck Ruddle en 1980 sur l'obtention de souris transgéniques par microinjection d'ADN dans un pronucleus d'ovocyte fécondé (Gordon & Ruddle 1981), les possibilités offertes par la modi-

fication du génome des animaux ont été illustrées de façon spectaculaire en 1982 lorsque les chercheurs américains Ralph Brinster et Richard Palmiter ont fait la couverture de la revue Nature montrant deux souris dont l'une avait une taille double de celle de l'autre, en raison de l'expression d'un transgène comportant plusieurs copies du gène de l'hormone de croissance de rat (Palmiter *et al.* 1982). En France, c'est l'équipe de Charles Babinet, dans son laboratoire de l'Institut Pasteur, qui produisit les premières lignées de souris transgéniques (Babinet *et al.* 1985).

Quelques années plus tard était mise au point, par Mario Capecchi (Mansour *et al.* 1990) et Oliver Smithies (Koller *et al.* 1989), la recombinaison homologue qui permet de remplacer une séquence d'un gène par une version portant une mutation, qui conduit souvent à l'inactivation de ce gène. Cette technique, qui leur valut avec Martin Evans le Prix Nobel de Médecine en 2007, a ouvert la voie à d'innombrables études et à la création de consortia internationaux visant à établir la fonction de tous les gènes de la souris en les inactivant l'un après l'autre. La sophistication des modifications des génomes, portée par l'identification incessante de nouveaux outils moléculaires, permet de produire des mutations conditionnelles, inductibles, transitoires, ciblées dans un tissu ou dans un type cellulaire, et la liste des possibilités ne cesse de s'allonger au gré de l'imagination des spécialistes du Meccano[®] moléculaire. La plupart de ces modifications s'accompagnent de l'introduction de "transgènes", des fragments de séquence étrangers au génome de l'espèce cible.

* Directeur de Recherches, Membre titulaire de l'Académie vétérinaire de France.

ORCID : 0000-0002-9372-5398, Institut Pasteur, Laboratoire de Génétique de la Souris, Université Paris Cité, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris cedex 15, Courriel : xavier.montagutelli@pasteur.fr

1- https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/Publication/PrisesPosition/AVF_2019-06-21_AnimalGenetiquementModifie_Avis_V6.5-finale.pdf



Tel n'est pas le cas des techniques d'édition du génome qui permettent de modifier la séquence d'ADN de façon précise et ciblée grâce à des enzymes telles que les nucléases à doigts de zinc et la Cas9 sans introduction d'ADN étranger (Guénet 2021). Elles ont révolutionné la production de mutations en étant applicables à pratiquement n'importe quelle espèce, Homme compris, et leur champ d'application est quasiment illimité. Ce potentiel technico-scientifique sans précédent élargit en particulier l'horizon de l'amélioration génétique des espèces agricoles, végétales et animales, mais suscite des inquiétudes chez nos contemporains qu'il faut écouter et comprendre. Par ailleurs, le cadre réglementaire qui régit la dissémination des organismes génétiquement modifiés doit s'adapter pour prendre en compte les spécificités de ces nouvelles techniques.

Tels sont les thèmes que la séance académique du 26 janvier 2023 a abordés au travers de 4 exposés. Le Dr Martina Crispo, qui dirige l'Unité de Biotechnologie des Animaux de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Montevideo et récemment élue à l'Académie vétérinaire de France en qualité de membre associé non national, a rappelé les spécificités des techniques d'édition génomique par rapport aux techniques plus classiques

de transgénèse, et présenté une synthèse des applications déjà publiées dans le domaine de la résistance des animaux de rente à des maladies infectieuses. Eric Pailhoux et Jean-Luc Vilotte, tous deux Directeurs de Recherche à l'INRAE, ont dressé un panorama des projets d'édition génomique chez les animaux d'élevage en France et en Europe. Le Pr Catherine Regnault-Roger, Professeur des Universités émérite à l'Université de Pau et des Pays de l'Adour, Membre de l'Académie d'Agriculture et de l'Académie de Pharmacie, a présenté ensuite le cadre réglementaire Européen actuel, qui est une contrainte importante pour le développement des projets d'édition génomique, et indiqué les directions dans lesquelles il pourrait évoluer prochainement. Enfin, le Pr Gervaise Debucquet, enseignant-chercheur à AUDENCIA École de Management, a abordé les logiques très différentes des scientifiques et des profanes, qui façonnent le débat sociétal.

Ces exposés, allant des aspects technologiques très spécialisés aux sciences humaines et sociales en passant par les débats juridiques, ainsi que la discussion riche qu'ils ont suscitée ont permis de mieux cerner les enjeux actuels et les priorités de réflexion et d'action afin d'améliorer la sécurité de ces nouvelles technologies et leur acceptabilité par le grand public, qui conditionnent leur champ possible d'application.

BIBLIOGRAPHIE

- Babinet C, Farza H, Morello D, Hadchouel M, Pourcel C. Specific expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in transgenic mice. *Science*. 1985; 230: 1160-1163.
- Gordon JW & Ruddle FH. Integration and stable germ line transmission of genes injected into mouse pronuclei. *Science*. 1981; 214: 1244-1246.
- Guénet J-L. L'édition génomique des animaux domestiques : quels enjeux et quel avenir ? *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2021 : 167-179.
- Koller BH, Hagemann LJ, Doetschman T, Hageman JR, Huang S, Williams PJ *et al.* Germ-line transmission of a planned alteration made in a hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene by homologous recombination in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86: 8927-8931.
- Mansour SL, Thomas KR, Deng CX, Capecchi MR. Introduction of a lacZ reporter gene into the mouse int-2 locus by homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87: 7688-7692.
- Palmiter RD, Brinster RL, Hammer RE, Trumbauer ME, Rosenfeld MG, Birnberg NC *et al.* Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature*. 1982; 300: 611-615.