



Commission  
européenne

# Respecter les animaux pour la science de demain

**DIRECTIVE 2010/63/EU**  
**SUR LA PROTECTION DES ANIMAUX**  
**UTILISÉS À DES FINS SCIENTIFIQUES**



**ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT  
MODIFIÉS**

La Commission européenne ne peut en aucun cas être tenue pour responsable de l'usage fait de cette publication en cas de réutilisation.

Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne, 2022



© Union européenne, 2022

La politique de réutilisation des documents de la Commission européenne est mise en œuvre sur la base de la décision 2011/833/UE de la Commission du 12 décembre 2011 relative à la réutilisation des documents de la Commission (JO L 330 du 14.12.2011, p. 39).

Sauf mention contraire, la réutilisation du présent document est autorisée dans le cadre d'une licence Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Cela signifie que la réutilisation est autorisée moyennant citation appropriée de la source et indication de toute modification.

Pour toute utilisation ou reproduction d'éléments qui ne sont pas la propriété de l'Union européenne, il peut être nécessaire de demander l'autorisation directement auprès des titulaires de droits respectifs.

Print ISBN 978-92-76-52167-9

doi:10.2779/950

KH-09-22-172-FR-C

PDF ISBN 978-92-76-52178-5

doi:10.2779/340588

KH-09-22-172-FR-N

**Cadre applicable aux animaux génétiquement modifiés en  
vertu de la directive 2010/63/UE relative à la protection des  
animaux utilisés à des fins scientifiques**

## **Autorités nationales compétentes pour la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques**

### **Document de travail sur les animaux génétiquement modifiés destiné à satisfaire aux exigences de la directive**

- *remplaçant le document de consensus des 22 et 23 mars 2012* –

*Bruxelles, les 25 et 26 novembre 2021*

En 2011, la Commission a créé deux groupes de travail d'experts aux fins de l'élaboration d'un format commun pour 1) les rapports statistiques et 2) l'évaluation de la gravité des procédures, l'objectif étant de faciliter la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.

Dans le cadre des résultats de ces travaux, les points de contact nationaux des États membres ont approuvé un document d'orientation sur les animaux génétiquement modifiés (GM) pour la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE lors de leur réunion des 22 et 23 mars 2012, puis un système d'évaluation du bien-être des animaux GM (présenté en annexe) lors de leur réunion des 11 et 12 juillet 2012. Un rectificatif à l'annexe a été approuvé le 23 janvier 2013.

Toutefois, compte tenu de l'évolution rapide des technologies au cours de la dernière décennie et des difficultés apparentes pour parvenir à une compréhension uniforme des autorisations requises aux différents stades et des modalités de publication d'informations relatives aux animaux utilisés pour créer et conserver des lignées GM, la Commission européenne a organisé une réunion d'un groupe de travail d'experts supplémentaire sur la création, l'élevage et la conservation d'animaux GM à Bruxelles les 27 et 28 juin 2018. La réunion a été suivie de la création de plusieurs sous-groupes chargés d'élaborer des cadres d'évaluation du bien-être des espèces GM les plus couramment utilisées, ainsi que d'un autre sous-groupe chargé de recenser les éléments d'information qui devraient accompagner les animaux GM lorsque ceux-ci sont transférés entre des établissements ou vers des lieux situés en dehors de l'UE, l'objectif étant de garantir la mise en place de pratiques d'élevage et de soins appropriées et de contribuer à une application optimale des principes de réduction et de raffinement.

Tous les États membres et les principales organisations concernées ont été invités à désigner les experts chargés d'apporter leur contribution et de participer aux discussions. Le présent document a été élaboré grâce aux travaux de tous les groupes de travail d'experts susmentionnés, aux discussions menées avec les États membres ainsi qu'aux contributions de la Commission relatives aux aspects juridiques. Il a été approuvé par les autorités nationales compétentes pour la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE lors de leur réunion des 25 et 26 novembre 2021.

**Avertissement:**

**Le présent document se veut un guide destiné à aider les États membres et les autres parties concernées par la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques [telle que modifiée par le règlement (UE) 2019/1010 du Parlement européen et du Conseil] à dégager une position commune sur les dispositions contenues dans la directive et à faciliter sa mise en œuvre. Toutes les observations doivent être examinées dans le contexte de la directive 2010/63/UE et de la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission. Le contenu du présent document n'impose aucune obligation supplémentaire autre que celles définies dans la directive.**

**Seule la Cour de justice de l'Union européenne est habilitée à interpréter le droit de l'Union européenne de manière juridiquement contraignante.**

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>PREMIERE PARTIE – PROCEDURES ADMINISTRATIVES CONCERNANT LES ANIMAUX GENETIQUEMENT MODIFIES</b>	<b>8</b>
1. CONTEXTE	8
2. CADRE JURIDIQUE	9
3. ACTIVITES RELEVANT DE LA DEFINITION D'UNE PROCEDURE ET DEVANT FAIRE L'OBJET D'UNE AUTORISATION DE PROJET	10
4. DIAGRAMME DES EXIGENCES EN MATIERE D'AUTORISATION DE PROJET APPLICABLES AUX ACTIVITES DE CREATION ET DE CONSERVATION DE LIGNEES GM	19
DIAGRAMME DES EXIGENCES EN MATIERE D'AUTORISATION DE PROJET APPLICABLES AUX ACTIVITES DE CREATION ET DE CONSERVATION DE LIGNEES GM	20
5. TYPES DE PROJETS ET PROCEDURES D'AUTORISATION	21
6. ÉLÉMENTS CLES D'UNE DEMANDE D'ÉVALUATION DE PROJET	23
7. MODIFICATION D'UNE AUTORISATION DE PROJET	23
<b>DEUXIEME PARTIE – LE PRINCIPE DES TROIS R POUR LA CREATION, L'ELEVAGE ET LA CONSERVATION DE LIGNEES GM</b>	<b>25</b>
1. DISPONIBILITE DE LIGNEES EXISTANTES D'ANIMAUX GENETIQUEMENT MODIFIES	25
2. CHOIX DES METHODES DE PRODUCTION DE NOUVELLES LIGNEES D'ANIMAUX GENETIQUEMENT MODIFIES	27
3. RAFFINEMENTS DES PROCEDURES CONCERNANT DES RONGEURS (SOURIS ET RATS)	28
<i>Superovulation</i>	28
<i>Vasectomie</i>	28
<i>Transfert d'embryons</i>	29
<i>Activation et suppression de l'activité génique</i>	29
4. CARACTERISATION GENETIQUE	29
5. ÉVALUATION DU BIEN-ETRE	32
6. ÉLEVAGE, SOINS ET CONSERVATION, ET GESTION DES EXCEDENTS	33
<i>Réduire au minimum les excédents</i>	33
<i>Équilibre entre raffinage et réduction</i>	36
<i>Cryoconservation</i>	37
<b>TROISIEME PARTIE – SYSTEMES D'ÉVALUATION DU BIEN-ETRE DES ESPECES GENETIQUEMENT MODIFIEES LES PLUS REPANDUES</b>	<b>38</b>
1. INTRODUCTION	38
2. CONSIDERATIONS GENERALES	38
3. SECTION A DU MODELE D'ÉVALUATION DU BIEN-ETRE POUR TOUTES LES ESPECES ET TOUS LES AGES	42
4. SECTION B DU MODELE D'ÉVALUATION DU BIEN-ETRE POUR DES ESPECES SPECIFIQUES	44
<i>Système d'évaluation du bien-être des rongeurs génétiquement modifiés</i>	44
Section B Modèle d'évaluation du bien-être pour les rongeurs	45
Considérations supplémentaires pour l'évaluation du bien-être des nouveau-nés jusqu'au sevrage	47
<i>Système d'évaluation du bien-être des poissons génétiquement modifiés (menhaden, poisson téléostéen)</i>	49
Section B Modèle d'évaluation du bien-être pour les poissons	51
Éléments supplémentaires à prendre en considération pour l'évaluation du bien-être des formes larvaires	54
Éléments supplémentaires à prendre en considération pour l'évaluation du bien-être des animaux adultes ayant atteint la maturité sexuelle	54
<i>Système d'évaluation du bien-être des porcs et porcs miniatures génétiquement modifiés</i>	55
Section B Modèle pour une évaluation du bien-être des porcs et porcs miniatures	56
Éléments supplémentaires à prendre en considération pour l'évaluation du bien-être des nouveau-nés	58
<i>Système d'évaluation du bien-être des poulets génétiquement modifiés</i>	59
Section B Modèle d'évaluation du bien-être pour les poulets	60

<b>QUATRIEME PARTIE – TRANSMISSION D’INFORMATIONS SUR LE BIEN-ETRE DES ANIMAUX GENETIQUEMENT MODIFIES</b>	<b>63</b>
1. PRINCIPES FONDAMENTAUX	63
2. SECTION C – MODELE DE DOCUMENT DE TRANSFERT POUR LES EXIGENCES EN MATIERE DE SOINS ET D’ELEVAGE APPLICABLES AUX ANIMAUX GENETIQUEMENT MODIFIES	65
<b>CINQUIEME PARTIE – DECLARATION D’ANIMAUX GENETIQUEMENT MODIFIES</b>	<b>67</b>
1. CADRE JURIDIQUE GENERAL	67
2. DIAGRAMME DES EXIGENCES EN MATIERE DE RAPPORTS STATISTIQUES ET DE RAPPORTS SUR LA MISE EN ŒUVRE POUR LES ACTIVITES DE CREATION, DE CONSERVATION ET D’UTILISATION D’ANIMAUX GM	68
3.1. RAPPORTS STATISTIQUES ANNUELS	70
<i>Exigences légales relatives aux animaux GM et obligations de saisie annuelle de données statistiques</i>	70
<i>Déclaration des animaux utilisés pour créer des lignées GM</i>	70
<i>Déclaration des animaux utilisés pour conserver des lignées GM</i>	71
<i>Déclaration des animaux circulant entre procédures, projets, établissements et/ou États membres</i>	71
3.2. RAPPORT QUINQUENNAL SUR LA MISE EN ŒUVRE	77
<i>Exigences légales relatives aux animaux GM et aux rapports des États membres sur la mise en œuvre</i>	77
<i>Animaux élevés, mis à mort et non utilisés</i>	77
<i>Prélèvement de tissus</i>	78
<b>ANNEXES</b>	<b>83</b>
ANNEXE I – EXEMPLES DE BASES DE DONNEES RECENSANT DES LIGNEES GM	83
ANNEXE II – DEMANDE ET EVALUATION D’UN PROJET PORTANT SUR LA CREATION ET LA CONSERVATION DE LIGNEES GM	84
<i>Introduction</i>	84
<i>Partie A – Exemples d’informations clés devant figurer dans la demande de projet concernant des animaux GM</i>	84
<i>La proposition de projet</i>	84
<i>Le résumé non technique du projet</i>	85
<i>Liste des éléments visés à l’article 37, paragraphe 1, point c), et à l’annexe VI</i>	85
<i>Partie B – Exemple d’évaluation des propositions de projets concernant des animaux GM</i>	97
ANNEXE III – BIBLIOGRAPHIE	110
ANNEXE IV – GLOSSAIRE	112

## Introduction

En 2017, les animaux génétiquement modifiés (GM) représentaient près d'un tiers (2,59 millions) de l'ensemble des animaux utilisés à des fins de recherche et d'essai scientifiques dans l'UE<sup>1</sup>. La souris et le poisson-zèbre étaient les espèces d'animaux GM les plus fréquemment déclarées, bien qu'un nombre important de xénopes, de lapins et de rats aient également été déclarés, ainsi qu'un plus petit nombre d'autres espèces telles que les cobayes, les chiens, les porcs, les moutons, les poules domestiques et d'autres espèces de poissons. 64 % des poissons-zèbres utilisés à des fins de recherche et d'essai étaient génétiquement modifiés, contre 38 % pour les souris.

L'article 1<sup>er</sup>, en liaison avec les articles 3 et 17 de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (ci-après la «directive»), considère la création et la conservation d'une lignée d'animaux GM comme une «procédure» scientifique, si la naissance ou l'éclosion peut causer à l'animal une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables équivalents ou supérieurs à ceux causés par l'introduction d'une aiguille conformément aux bonnes pratiques vétérinaires. Par conséquent, outre les animaux utilisés directement à des fins de recherche et d'essai, les animaux nécessaires à la création de nouvelles lignées GM et ceux utilisés pour conserver (reproduire) des lignées GM existantes avec un phénotype dommageable entrent également dans la définition d'une procédure. En 2017, en plus des animaux GM utilisés à des fins de recherche et d'essai, près de 1,3 million d'animaux GM ont été utilisés à des fins de création et de conservation de lignées GM<sup>2</sup>. En outre, les programmes de création et de reproduction d'animaux GM visant à garantir une disponibilité suffisante des lignées GM requises ont entraîné la mort de 6,1 millions d'animaux supplémentaires n'ayant pas été utilisés dans le cadre d'une procédure<sup>3</sup>.

Il est donc important d'accorder une attention particulière aux techniques de production et de conservation de lignées d'animaux GM, ainsi qu'aux caractéristiques spécifiques véhiculées par la modification génétique, afin d'appliquer le principe des trois R dans les pratiques de création, d'élevage, d'utilisation et de soins de ces animaux. En outre, afin de faciliter une compréhension uniforme des exigences de la directive, il a été jugé nécessaire de définir des orientations supplémentaires sur les procédures administratives et les obligations de déclaration découlant de la directive et de la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission y afférente.

La première partie du présent document d'orientation expose le cadre juridique et les obligations formelles au titre de la directive et fournit des informations sur les éléments clés à couvrir et à examiner en détail aux fins des demandes d'autorisation de projets et de l'évaluation des projets, l'objectif étant de faciliter la mise en conformité.

La deuxième partie porte sur l'application du principe des trois R dans le cadre des activités et des procédures liées à la création et à la conservation de lignées GM et devrait être

<sup>1</sup> Commission européenne, [2019 Statistical report, Commission Staff Working Document, SWD\(2020\)10 final](#), 2020.

<sup>2</sup> Commission européenne, [Commission staff working document SWD\(2017\) 353 final/2](#), 2017.

<sup>3</sup> Commission européenne, [Report on the implementation of Directive 2010/63/EU, Commission Staff Working Document, SWD\(2020\)15 final](#), 2020.

soigneusement examinée par les éleveurs, les utilisateurs, les responsables de l'évaluation des projets et les inspecteurs, ceux-ci étant invités à suivre les principes généraux énoncés.

Les troisième et quatrième parties du présent document d'orientation concernent le système d'évaluation du bien-être des lignées GM requises pour faciliter la détermination des effets des modifications génétiques et ont pour objectif:

- de permettre la classification des lignées GM selon qu'elles présentent ou non un phénotype dommageable;
- de fournir des outils de suivi de la santé et du bien-être des animaux GM;
- de faciliter la fourniture de soins et d'un hébergement adaptés aux besoins de la lignée;
- de veiller à la communication des informations nécessaires concernant les soins et le bien-être des animaux GM lorsque ceux-ci doivent être transférés vers un autre établissement.

Un certain nombre de modèles à l'intention des utilisateurs ont été élaborés afin de fournir des orientations pratiques et utiles dans les domaines suivants:

- **la section A du modèle d'évaluation du bien-être pour toutes les espèces et tous les âges** détaille les informations pertinentes, telles que la description et le nom de la lignée, la modification génétique, les détails de l'évaluation (date, responsable de l'évaluation), et indique la classe finale prospective de gravité attribuée à la lignée;
- **la section B du modèle d'évaluation du bien-être d'espèces spécifiques** détaille les éléments et les constatations qui varient en fonction des espèces faisant l'objet de l'évaluation;
- **la section C présente un modèle de transfert définissant les exigences en matière de soins et d'élevage des animaux GM**, lesquelles consistent notamment à s'appuyer sur les conclusions de l'évaluation du bien-être et à communiquer les informations à connaître concernant le bien-être de la lignée, ses besoins spécifiques en matière d'hébergement et de soins, et/ou des suggestions concernant les stratégies de raffinement.

Pris ensemble, les trois documents couvrent les informations nécessaires qui doivent accompagner les animaux GM lorsque ceux-ci sont transférés au sein d'un établissement ou vers un autre établissement.

Enfin, la cinquième partie présente les obligations légales en matière de communication d'informations relatives aux animaux GM au cours de la création et de la conservation des lignées et propose des orientations supplémentaires pour garantir le respect des exigences en matière de rapports statistiques annuels et de rapports quinquennaux sur la mise en œuvre.

# Première partie – Procédures administratives concernant les animaux génétiquement modifiés

## 1. Contexte

Depuis 2011, un certain nombre de groupes de travail d'experts se sont réunis pour examiner la manière dont les animaux GM devraient être considérés dans le contexte de la directive. Les travaux de ces groupes ont abouti à l'approbation d'un document de travail sur les animaux GM<sup>4</sup> et à l'adoption de la décision d'exécution 2012/707/UE de la Commission détaillant, entre autres, le traitement des animaux GM dans les rapports statistiques.

Conformément au texte de la directive, l'approche adoptée consiste à séparer les lignées GM dommageables établies de celles considérées comme non dommageables. L'objectif principal est de supprimer la nécessité d'une autorisation de projet spécifique et la charge administrative correspondante pour les lignées non dommageables pour lesquelles il n'existe aucun risque de douleur, de souffrance, d'anxiété ou de dommage durable au sens de la définition d'une «procédure» de l'article 3, paragraphe 1. Toutefois, dans ce contexte, il est important de noter que, indépendamment de la question de savoir si une activité requiert une autorisation explicite de projet, tous les animaux élevés à des fins scientifiques relèvent du champ d'application de la directive et ne peuvent donc être élevés que par des établissements agréés qui respectent les exigences de la législation.

Dans la pratique, la séparation des lignées dommageables et non dommageables a posé des difficultés tant pour les autorités que pour les exploitants, et a entraîné des incohérences dans les pratiques pour ce qui est de la question de savoir si une lignée doit être considérée comme dommageable ou non, des critères utilisés pour la prise de décision et des rapports ultérieurs par les États membres. En outre, les divergences dans les approches en matière d'autorisation de projets portant sur la création de nouvelles lignées GM (allant d'une autorisation de projet portant sur une seule lignée à des projets couvrant plusieurs lignées GM) ont empêché la mise en place de règles du jeu équitables pour les exploitants, l'un des objectifs clés de la directive. Ces questions ont été soulevées à la fois dans le rapport sur le réexamen de la directive publié en 2017<sup>5</sup> et dans le premier rapport de l'UE sur la mise en œuvre de la directive, publié en 2020<sup>3</sup>. Les points de contact nationaux des États membres ont estimé qu'il serait utile d'apporter davantage de clarté et d'orientations. Des clarifications et des précisions ont été apportées dans la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission, qui remplace la décision 2012/707/UE.

La première partie des présentes orientations relatives aux animaux GM consistera dans l'examen des principes essentiels et des éléments clés liés à l'application, à l'évaluation et à l'autorisation des projets portant sur la création et la conservation d'animaux GM.

<sup>4</sup> Autorités nationales compétentes pour la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, [Working document on genetically altered animals](#), 2013.

<sup>5</sup> Commission européenne, [Rapport conformément à l'article 58 de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques](#), 2017.

## 2. Cadre juridique

Le champ d'application de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques englobe la création, la conservation et l'utilisation d'animaux GM dans l'Union. La décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission fournit des instructions supplémentaires sur les modalités pratiques de mise en œuvre.

Comme décrit ci-dessus, tous les animaux utilisés à des fins scientifiques, qu'ils soient génétiquement modifiés (phénotype dommageable ou non) ou conventionnels/sauvages, sont couverts par la directive. Les éleveurs d'animaux doivent être agréés et exercer leurs activités dans le respect de la directive. Les autorités de surveillance sont tenues de procéder à des inspections régulières des éleveurs, des fournisseurs et des utilisateurs d'animaux. Les activités relevant d'une «procédure» au sens de la définition de la directive ne peuvent être menées que dans le cadre d'un projet autorisé. L'autorisation de projet ne peut être accordée que sur la base d'une évaluation favorable du projet effectuée par une autorité compétente. L'évaluation du projet doit garantir que le principe des trois R est respecté et que l'autorité est convaincue que les dommages causés aux animaux sont justifiés par les avantages escomptés, compte tenu de considérations éthiques.

Pour déterminer les activités qui entrent dans le champ d'une procédure et doivent donc faire l'objet d'une autorisation de projet, il faut se référer à l'article 3, paragraphe 1, de la directive, qui définit comme «procédure» toute intervention destinée ou de nature à **aboutir à la naissance ou à l'éclosion d'un animal ou à la création et à la conservation d'une lignée d'animaux génétiquement modifiés susceptible de causer à cet animal une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables équivalents ou supérieurs à ceux causés par l'introduction d'une aiguille conformément aux bonnes pratiques vétérinaires.**

Comme indiqué dans la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission, aux fins de la directive, sont notamment considérés comme «animaux génétiquement modifiés (GM)» les animaux génétiquement modifiés (transgéniques, knock-out ou résultant d'autres formes de modification génétique) et les mutants naturels ou induits, conformément à la définition figurant à l'article 3, paragraphe 1.

En outre, l'article 3, paragraphe 1, fixe le seuil minimal de douleur, de souffrance, d'angoisse et de dommage durable au-delà duquel l'activité est considérée comme une «procédure» et doit faire l'objet d'une autorisation dans le cadre d'un projet (article 12, paragraphe 2).

L'article 17 prévoit qu'une «procédure» est réputée terminée lorsqu'aucune observation ne doit plus être faite ou, **en ce qui concerne les nouvelles lignées d'animaux génétiquement modifiés, lorsqu'aucune douleur, aucune souffrance, aucune angoisse ou aucun dommage durable d'un niveau équivalent ou supérieur à celui causé par l'introduction d'une aiguille n'est plus observé ou escompté sur la descendance.**

La décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission précise en outre qu'une nouvelle lignée est considérée comme «établie» lorsque la transmission de la modification génétique est stable, soit après deux générations au moins, et lorsqu'une évaluation du bien-être a été réalisée. Une analyse scientifique est nécessaire pour déterminer les effets probables de la modification

génétique et les stades auxquels ces changements sont susceptibles de se manifester. Les informations et éléments obtenus lors de l'évaluation du bien-être et les autres données scientifiques détermineront si la lignée sera considérée comme dommageable ou non dommageable lorsque celle-ci sera reproduite et conservée en tant que lignée établie. Pour ce qui est de la conservation des lignées établies, l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, dispose notamment **que la suppression de la douleur, de la souffrance, de l'angoisse ou des dommages durables du fait de l'utilisation efficace** d'un anesthésique, d'un analgésique ou d'**autres méthodes ne place pas l'utilisation d'un animal en dehors** du champ d'application de la présente directive. **Les activités d'élevage de lignées GM qui conservent un risque de développement d'un phénotype dommageable** (par exemple, risque d'infection dû à un système immunitaire affaibli), **indépendamment du raffinement appliqué** (conditions protégées/biologiquement sécurisées), doivent faire l'objet d'une autorisation de projet conformément à l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, étant donné que l'application du raffinement **n'élimine pas complètement le risque**, mais ne fait que le réduire dans ce contexte (les interventions positives requises pour réduire le risque).

De même, en ce qui concerne les pathologies liées à l'âge (hypertension, par exemple), on peut prévoir que des effets néfastes se produiront plus tard dans la vie de l'animal du fait de son vieillissement. La mise à mort des animaux à des âges précis pour prévenir l'apparition d'effets dommageables n'élimine pas le risque pour la lignée, mais uniquement pour l'animal qui a été mis à mort. Par conséquent, ces lignées doivent être **classées comme «dommageables»** et faire l'objet d'une autorisation de projet.

Dans de rares cas, des études sur l'ensemble de la durée de vie peuvent démontrer qu'il n'y a pas de dommages ni de réduction de la durée de vie du fait de ces pathologies liées à l'âge. Dans de tels cas, la lignée pourrait alors être reclassée comme non dommageable, et aucune autorisation de projet ne serait dès lors requise.

Enfin, il est important de rappeler la définition d'un projet telle qu'elle figure à l'article 3, paragraphe 2, selon laquelle on entend par «projet» **un programme de travail ayant un objectif scientifique défini** et impliquant une ou plusieurs procédures (voir exemples à l'annexe II).

### **3. Activités relevant de la définition d'une procédure et devant faire l'objet d'une autorisation de projet**

Conformément aux dispositions de la directive susmentionnées, la **création** d'une nouvelle lignée GM est en principe considérée comme une procédure, car ses conséquences ne peuvent pas toujours être entièrement déterminées à l'avance.

À titre d'exception, l'obligation d'obtenir une autorisation de projet ne s'applique pas aux projets de croisement/rétrocroisement (backcrossing) de deux lignées dont le phénotype est non dommageable dans les cas où l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que la nouvelle lignée ne présente pas non plus de phénotype dommageable. Cette décision doit être clairement

consignée par écrit dans l'établissement où les animaux sont élevés. Lorsque la descendance est produite, il convient de confirmer que la lignée ne présente aucun phénotype dommageable au moyen d'une évaluation du bien-être telle que décrite à la section 3. Tous ces animaux restent sous la protection et le contrôle de l'établissement en leur qualité d'animaux élevés à des fins scientifiques.

La **conservation** d'une lignée GM établie est considérée comme une procédure lorsque la lignée présente un phénotype dommageable.

En outre, la création et la conservation de lignées GM passent par un certain nombre d'activités particulières, telles que la superovulation, la vasectomie, le transfert d'embryons et le prélèvement des tissus aux fins du génotypage. La plupart de ces interventions relèvent de la définition d'une «procédure» de l'article 3, paragraphe 1, de la directive.

Pour le prélèvement des tissus, il convient d'utiliser la méthode la moins invasive permettant de prélever un échantillon d'ADN approprié sur le plan de la qualité et de la quantité et de procéder à un génotypage solide. Dans la mesure du possible, cette méthode devrait, dans le même temps, permettre une identification ou un marquage extrêmement fiable. Une méthode d'identification/de marquage n'est pas considérée comme une procédure lorsqu'elle repose sur l'utilisation de tissus excédentaires [article 1<sup>er</sup>, paragraphe 5, point e)].

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des activités les plus courantes et des cas où celles-ci doivent faire l'objet d'une autorisation de projet.

Activité	Observation	Autorisation de projet requise	Aucune autorisation de projet requise
Création d'une nouvelle lignée GM	Manipulation génétique des gamètes ou des embryons	La création d'une nouvelle lignée GM doit faire l'objet d'une autorisation de projet.	
	Croisement de lignées existantes	La création d'une nouvelle lignée GM par <i>croisement de différentes lignées en vue de créer une nouvelle lignée génétiquement modifiée</i> <b>dont il n'est pas possible de déterminer à l'avance la nature non dommageable du phénotype doit faire l'objet d'une autorisation de projet, comme indiqué</b> dans la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission (annexe III, partie B; section B – Catégories de saisie de données – point 8) eu égard aux obligations de saisie de données statistiques relatives à l'utilisation d'animaux.	L'obligation d'obtenir une autorisation de projet ne s'applique pas à la création d'une nouvelle lignée GM par croisement/rétrocroisement de <b>deux lignées dont le phénotype est non dommageable</b> dans les cas où l'on peut <b>raisonnablement s'attendre</b> à ce que la nouvelle lignée <b>ne présente pas non plus de phénotype dommageable</b> . Dans ces cas, l'autorité compétente doit tenir compte des principes de prise de décision au sein de l'établissement et s'assurer que des procédures sont en place afin que, si ces prévisions se révèlent incorrectes, l'autorisation de projet puisse être rapidement obtenue.
	Mutagenèse	L'exposition chimique ou l'irradiation sont utilisées pour provoquer une mutation aléatoire des cellules germinales, ce qui est souvent dommageable pour la descendance. L'exposition des parents et des descendants doit faire l'objet d'une autorisation de projet.	

	Mutant spontané dommageable	Des mutations surviennent spontanément dans toutes les activités d'élevage, ce qui entraîne parfois des caractères dommageables qui présentent un intérêt scientifique. Lorsque ces animaux sont conservés, élevés, fournis et/ou utilisés à des fins scientifiques, une autorisation de projet est requise.	<p>Mutations dommageables se produisant chez des animaux/portées isolés, lorsque ceux-ci sont immédiatement mis à mort, que le caractère dommageable est bien défini et que les parents ne sont pas réutilisés à des fins d'élevage.</p> <p>Certaines lignées consanguines «de type sauvage» présentent des caractéristiques dommageables fortuites, telles que l'hydrocéphalie chez les souris B6. Ces lignées ne sont pas conservées pour étudier l'hydrocéphalie. Tous les animaux chez qui un tel caractère est mis en évidence seront immédiatement mis à mort. Des efforts seront consentis pour réduire l'incidence du caractère par l'élevage sélectif.</p>
<b>Conservation d'une lignée GM existante</b>	<b>Phénotype de la lignée</b>	<p>Élevage d'animaux d'une lignée existante présentant un phénotype dommageable.</p> <p>Lignées ayant fait l'objet d'une évaluation du bien-être (telle que décrite dans la partie 3) démontrant qu'elles présentent un risque de phénotype dommageable dépassant le seuil de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommage durable pendant la durée de vie de l'animal.</p> <p>L'élevage de lignées dommageables par croisement het x het ou het x type sauvage visant à réduire/éliminer le risque d'expression d'un phénotype dommageable doit toujours faire l'objet d'une autorisation.</p>	<p>Élevage d'animaux d'une lignée existante présentant un phénotype non dommageable.</p> <p>Lignées ayant fait l'objet d'une évaluation du bien-être (telle que décrite dans la partie 3) démontrant qu'aucun dommage dépassant le seuil de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommage durable n'est susceptible de se produire au cours de la vie de l'animal [par exemple, certaines lignées de protéines fluorescentes vertes (PFV)].</p> <p>Si des animaux d'une lignée GM non dommageable (dont la reproduction n'a donc pas dû faire l'objet d'une autorisation de projet) subissent des effets néfastes, l'évaluation du bien-être devrait être réexaminée et mise à jour, et la catégorie de la lignée</p>

			devrait passer de non dommageable à dommageable. Il convient de demander immédiatement à l'autorité compétente l'autorisation de conserver la lignée et d'élever d'autres animaux.
	Lignées immunodéprimées	Les <b>lignées immunodéprimées</b> sont rendues particulièrement sensibles aux infections par la modification génétique et doivent être maintenues dans des conditions d'hébergement spéciales, telles qu'un milieu biologiquement sécurisé, pour les protéger; leur bonne santé et leur bien-être peuvent aussi nécessiter des soins supplémentaires par rapport aux exigences applicables aux animaux conventionnels. Ces lignées sont définies comme présentant des phénotypes dommageables et doivent dès lors faire l'objet d'une autorisation de projet; voir décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission, annexe III, partie B, section A – Dispositions générales, point 11.7.	
	Lignées présentant un phénotype dommageable se manifestant à un certain âge	Parmi les phénotypes dommageables figurent les <b>lignées GM présentant un phénotype dommageable se manifestant à un certain âge</b> ; voir décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission, annexe III, partie B, point 11.7: «[...] Certains de ces animaux ont besoin [...] de soins supplémentaires par rapport aux animaux classiques afin de préserver leur santé et leur bien-être.»	

	Lignées cre-lox	L'élevage de <b>lignées cre-lox croisées</b> dans le but d'exprimer un phénotype dommageable doit faire l'objet d'une autorisation de projet.	L'élevage de lignées cre-lox non croisées ne présentant aucun phénotype dommageable ne doit pas faire l'objet d'une autorisation de projet.
	Lignées activées ou supprimées	Un agent d'activation a été administré pour «activer» un phénotype dommageable.	Lignées dans lesquelles la modification génétique du phénotype n'est active que lors du traitement par des agents d'activation (par exemple, tamoxifène, tétracycline, etc.): elles sont considérées comme n'ayant pas de phénotype dommageable jusqu'à l'activation et ne doivent pas faire l'objet d'une autorisation avant l'activation.
		<p>Les lignées dans lesquelles un phénotype génétiquement fixé est supprimé au moyen d'un traitement par des agents supprimeurs (tels que la tétracycline). Bien qu'elles ne présentent pas de phénotype dommageable, des mesures spécifiques doivent être prises pour que la lignée reste non dommageable, et il est donc nécessaire d'obtenir une autorisation de projet.</p> <p>Voir décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission, annexe III, partie B, section A, point 11.7: «[...]Certains de ces animaux ont besoin [...] de soins supplémentaires par rapport aux animaux classiques afin de préserver leur santé et leur bien-être.»</p>	
	Lignées rapportrices		La présence de gènes rapporteurs dans le génome et de molécules issues de ces gènes n'entraîne pas en soi un phénotype dommageable. Par conséquent,

			l'élevage de lignées dans lesquelles seuls des gènes rapporteurs ont été introduits n'est pas soumis à autorisation.
<b>Caractérisation génétique</b>	Prélèvement invasif de tissus	Prélèvement de tissus par coupage auriculaire non effectué à des fins d'identification/de marquage, par exemple en cas d'utilisation d'une autre méthode d'identification, telle que l'implantation de micropuces.	Tissus excédentaires provenant de l'identification/du marquage d'un animal (par exemple, marquage auriculaire, <b>mais jamais</b> la coupe de la queue ou de la nageoire).
		Prélèvement de tissus par amputation de l'extrémité de la queue ou de la nageoire (méthodes inappropriées pour l'identification/le marquage des animaux).	
		Prélèvement de tissus par ablation de la phalange/du doigt non effectué à des fins d'identification/de marquage.	Tissus excédentaires provenant de l'identification/du marquage par l'amputation d'une seule phalange distale, lorsque cette méthode est toujours considérée comme étant la plus raffinée pour identifier les animaux, comme c'est notamment le cas pour les rongeurs nouveau-nés.
		Échantillon de sang (méthode ne convenant pas à l'identification/au marquage des individus).	
			Les tissus obtenus par une méthode invasive mais seulement après confirmation de la mort (post mortem).
	Prélèvement non invasif		Méthodes ne dépassant pas le seuil de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommage durable (tel que défini à l'article 3, paragraphe 1), par exemple

			l'utilisation de matières fécales, le prélèvement de poils.
			Méthodes d'observation, par exemple couleur du pelage, lumière fluorescente UV.
<b>Vasectomie</b>		Intervention chirurgicale requise chez les mâles pour provoquer une pseudogestation. Seule la procédure chirurgicale est soumise à autorisation (l'accouplement naturel ultérieur n'est pas une procédure, voir ci-dessous).	
<b>Superovulation</b>		Les injections requises à des fins scientifiques dépassent le seuil de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommage durable; elles constituent donc des procédures.	
<b>Transfert d'embryons</b>		Nécessite une implantation chirurgicale ou l'insertion d'un tube à travers le col utérin (transfert non chirurgical d'embryons), c'est-à-dire des interventions qui dépassent le seuil de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommage durable et qui constituent donc des procédures.	
<b>Accouplement naturel</b>		L'accouplement naturel dans lequel <b>l'un des deux parents</b> présente un phénotype dommageable.  Lorsque le croisement génère un phénotype dommageable, par exemple dans le cas des croisements cre-lox, une autorisation de projet pour la	L'obligation d'obtenir une autorisation de projet ne s'applique pas aux projets de croisement/rétrocroisement de deux lignées dont le phénotype est non dommageable dans les cas où l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que la nouvelle lignée ne présente pas non plus de phénotype dommageable.

		naissance ou l'éclosion des descendants devra être obtenue (article 3, paragraphe 1).	L'utilisation après récupération d'animaux vasectomisés pour provoquer une pseudogestation n'est pas une procédure.
<b>Redériver</b>		Lorsqu'elle est effectuée <b>uniquement à des fins scientifiques</b> , par exemple lorsque les réponses immunitaires sont susceptibles d'être affectées par le ou les agents pathogènes présents, mais que la santé des animaux n'est pas compromise.	Lorsqu'elle est effectuée dans l'intérêt <b>de la santé et/ou du bien-être</b> de la colonie, c'est-à-dire lorsqu'il est nécessaire que l'agent pathogène soit éliminé parce que les animaux seront en mauvaise santé si cela n'est pas fait, comme c'est notamment le cas pour le coronavirus murin.
<b>Cryoconservation</b>		Techniques utilisant des animaux vivants nécessaires à la cryoconservation à des fins scientifiques lorsqu'elles sont mises en œuvre pour la conservation d'une lignée.	Lorsqu'elle est réalisée en vue de la conservation d'une lignée au moyen de sperme congelé provenant d'animaux mis à mort.

Lors de l'examen des différentes procédures, la réponse à la question de savoir si une autorisation de projet est nécessaire ou non découle de l'objectif de l'activité (finalité scientifique ou bien-être de l'animal ou de sa colonie). Des précisions supplémentaires sont apportées ci-dessous à l'aide de deux exemples:

#### Redérivation

Les microbes peuvent être des pathogènes ou des commensaux. De nombreuses redérvations sont nécessaires pour se débarrasser des commensaux susceptibles d'avoir une incidence sur la recherche. Lorsque la redérivation n'est pas dans l'intérêt du bien-être de l'animal ou des animaux et qu'elle est effectuée pour créer ou conserver des animaux/colonies d'une qualité et d'une consistance appropriées pour une bonne démarche scientifique, elle est réalisée à des fins scientifiques et doit être conforme aux exigences de la directive, notamment en ce qui concerne l'autorisation de projet, la formation des personnes concernées, etc. Toutefois, si le vétérinaire désigné devait déterminer qu'il est dans l'intérêt du bien-être de l'animal ou de la colonie d'effectuer une redérivation visant à éliminer les agents pathogènes de la colonie, alors l'intervention ne relèverait pas de la définition de «procédure» et ne devrait pas faire l'objet d'une autorisation de projet au titre de la directive. L'intervention devrait alors se faire dans le respect de la législation vétérinaire applicable au sein de l'État membre. Les décisions prises, les données chiffrées, etc. doivent être consignées par écrit dans les dossiers sanitaires vétérinaires (cadre E&T, module 24 24.15) et les procédures appliquées par les vétérinaires ou les personnes auxquelles ils peuvent légalement donner délégation (le cas échéant). Cette possibilité offre une certaine souplesse, mais la décision doit être dûment documentée et défendable en vertu de la législation concernée.

#### Cryoconservation

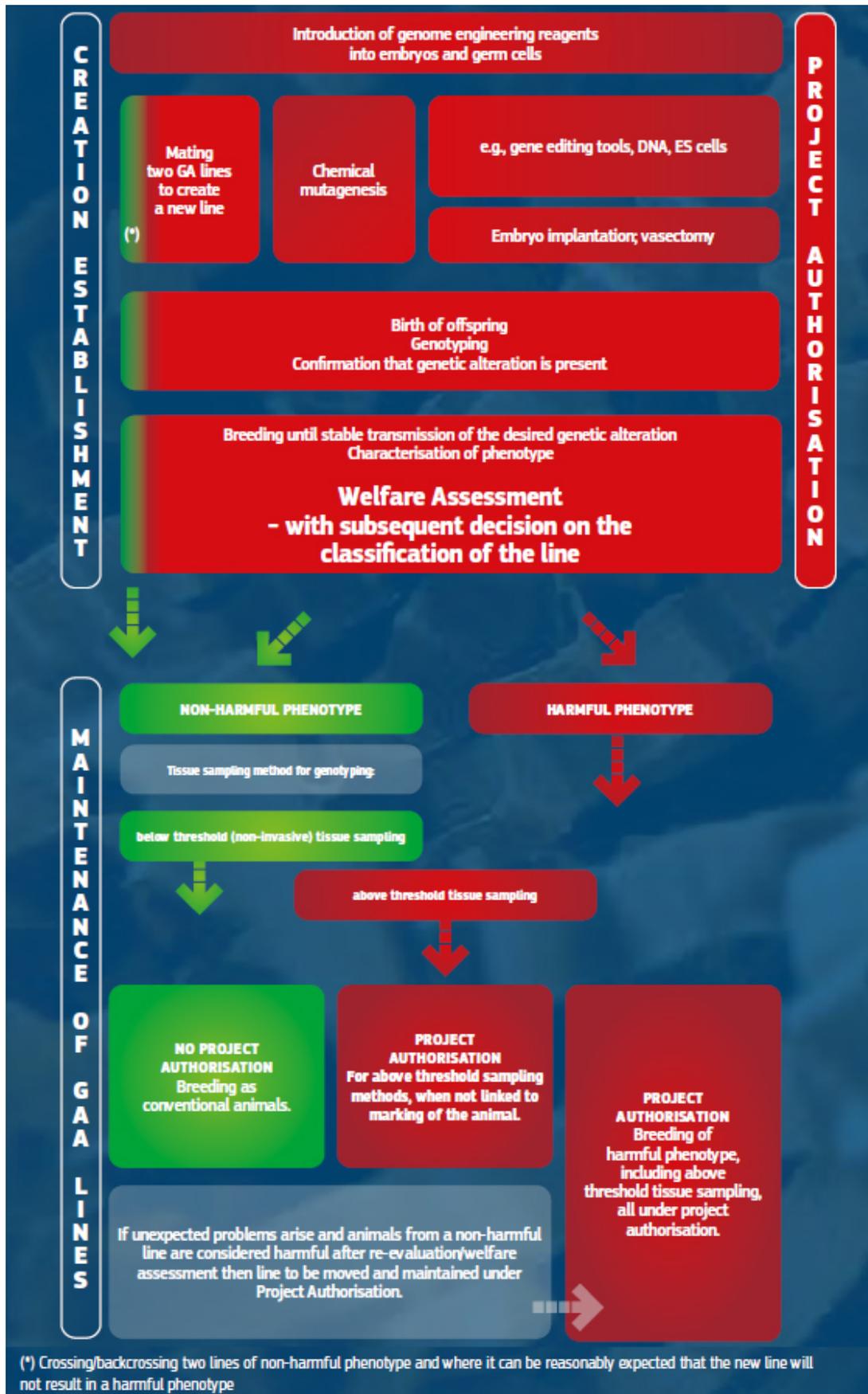
La cryoconservation (superovulation avec extraction d'ovules/embryons après la mise à mort, ou récolte de sperme avec congélation des gamètes/embryons, reconstitution d'une lignée GM spécifique) est effectuée dans le but de préserver l'intégrité scientifique et l'adéquation d'une lignée GM, par exemple pour éviter une dérive génétique observée dans la colonie. L'utilisation d'animaux vivants pour des activités de cryoconservation à des fins scientifiques doit faire l'objet d'une autorisation de projet. Seules les activités de cryoconservation effectuées au moyen de sperme congelé provenant d'animaux mis à mort ne relèvent pas de la définition de «procédure».

### **4. Diagramme des exigences en matière d'autorisation de projet applicables aux activités de création et de conservation de lignées GM**

Le diagramme ci-après présente les étapes essentielles, de la création à l'établissement et à la conservation d'une lignée GM, ainsi que les exigences connexes en matière d'autorisation de projet (zones marquées en rouge). Il peut être téléchargé à l'adresse suivante:

[https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pubs\\_posters\\_en.htm](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_posters_en.htm)

## Diagramme des exigences en matière d'autorisation de projet applicables aux activités de création et de conservation de lignées GM



## 5. Types de projets et procédures d'autorisation

Une approche uniforme des autorisations de projets portant sur la création et la conservation de lignées GM est nécessaire pour atteindre les objectifs de la directive visant à mettre en place des conditions d'égalité entre les exploitants dans l'ensemble de l'Union. Malgré les efforts visant à favoriser l'application uniforme de la directive, les retours des utilisateurs concernant l'article 58 formulés en 2016 dans le cadre du réexamen de la directive<sup>5</sup> suggéraient que des différences marquées avaient été constatées dans les procédures d'autorisation des projets portant sur la production d'animaux GM. Certaines procédures exigeaient qu'une proposition de projet distincte soit présentée pour chaque nouvelle lignée GM, tandis que d'autres prévoyaient une flexibilité accrue sous la forme de projets multiples à caractère générique dans le cadre desquels plusieurs lignées pouvaient être créées et conservées grâce à une seule et même autorisation de projet, ce qui entraînait des disparités en matière de coûts et de délais dans la conduite des travaux de recherche. Les réponses apportées dans le cadre du réexamen ont également mis en évidence des difficultés en ce qui concerne le transfert d'animaux GM entre les États membres en raison de différences dans les approches en matière d'autorisation et de classification des lignées (selon leur caractère dommageable ou non dommageable), susceptibles de compromettre le bien-être des animaux.

Depuis l'adoption de la directive, les techniques d'édition du génome ont fait de grands progrès. Parmi ces changements majeurs figure notamment l'introduction des techniques CRISPR/Cas9, qui améliorent l'accessibilité des nouvelles technologies tout en accélérant le processus de création. Grâce à cette technologie, plusieurs lignées peuvent être créées en un laps de temps inférieur par rapport aux méthodes précédentes, ce qui permet de sélectionner progressivement les lignées qu'il convient de continuer à développer. Cette évolution, qui s'est produite après l'adoption de la directive, a une incidence encore plus grande sur les processus administratifs connexes dans les États membres/régions où une autorisation de projet ne peut porter que sur une seule lignée et non sur plusieurs lignées utilisées pour travailler sur une maladie ou un domaine de recherche donné.

Dans ce contexte, il importe de rappeler qu'un projet est défini comme «un programme de travail ayant un objectif scientifique défini». La directive exige en outre que l'évaluation du projet soit effectuée avec un niveau de détail approprié au type de projet, tout en permettant une estimation réaliste des dommages et des avantages escomptés et en veillant à l'application du principe des trois R.

L'article 38 préconise l'octroi de la marge de manœuvre nécessaire en ce qui concerne le niveau de détail requis dans l'évaluation des projets, tandis que l'article 40, paragraphe 4, ainsi que, dans certains cas, l'article 42 prévoient des possibilités de simplification des procédures administratives. La création de nouvelles lignées GM diffère de la conservation à des fins de production d'une lignée GM établie. Toutefois, il faut reconnaître que les projets portent souvent à la fois sur la création et la conservation de lignées GM.

Une demande de projet doit donc contenir un niveau de détail suffisant pour que l'évaluation du projet puisse être effectuée conformément dans le respect des obligations de la directive tout en réduisant au minimum la charge administrative pesant sur les exploitants et les autorités.

Les modifications apportées aux projets portant sur la création et la conservation de lignées GM sont traitées à la section 7.

Les activités qui doivent être couvertes par une autorisation de projet sont notamment les suivantes:

- la création de nouvelles lignées GM [à l'exception des projets portant sur la création d'une nouvelle lignée GM par croisement/rétrocroisement de **deux lignées dont le phénotype est non dommageable** dans les cas où l'on peut **raisonnablement s'attendre** à ce que la nouvelle lignée **ne présente pas non plus de phénotype dommageable**, auquel cas l'obligation d'obtenir une autorisation de projet ne s'applique pas];
- les techniques indispensables à la création de nouvelles lignées (vasectomie, superovulation, etc.);
- la conservation de lignées GM dommageables établies;
- le prélèvement de tissus (quel que soit le phénotype de la lignée lorsque des méthodes de prélèvement de tissus dépassant le seuil sont utilisées aux fins du génotypage).

Il est donc important de noter que, même si la conservation d'une lignée non dommageable ne doit pas faire l'objet d'une autorisation de projet, il est probable que l'établissement devra disposer d'une autorisation de projet pour des procédures telles que le prélèvement invasif de tissus aux fins du génotypage.

### **Recommandations**

Afin d'harmoniser et de simplifier les pratiques administratives et de réduire la charge administrative tant pour la communauté scientifique que pour les autorités, tout en garantissant le respect du principe des trois R, il convient d'envisager:

- de passer de projets ne portant que sur la création d'une seule lignée à des projets portant sur la **création de plusieurs lignées pour un domaine de maladie défini ou un autre thème de projet ciblé**;
- de rassembler toutes les activités liées aux animaux GM, c'est-à-dire la création, l'élevage, la conservation et les autres procédures connexes en un seul et même projet;
- concernant le niveau de détail des demandes d'autorisation de projet:
  - d'une part, de veiller à ce que tous les éléments nécessaires pour évaluer la conformité du projet avec le principe des trois R et améliorer le bien-être des animaux (y compris les exigences en matière de soins et d'hébergement) soient suffisamment couverts;
  - d'autre part, de faire en sorte que les informations demandées se limitent aux éléments pertinents pour l'évaluation dommage-avantage (notamment en ce qui concerne les éventuelles propositions de réutilisation);
- d'avoir recours à des projets multiples à caractère générique conformément à l'article 40, paragraphe 4, de la directive, par exemple à des autorisations couvrant plusieurs lignées nécessaires pour étudier la pathogenèse de maladies neuromotrices,

lorsque les phénotypes sont similaires ou peuvent être décrits dans un programme de travail intégré.

## **6. Éléments clés d'une demande d'évaluation de projet**

L'évaluation des projets doit garantir le respect des exigences de la directive, y compris en ce qui concerne l'inclusion de tous les éléments requis à l'annexe VI de la directive et la mise en œuvre des trois R dans le cadre de ces activités. La troisième partie du présent document contient un certain nombre de recommandations sur la manière dont les trois R pourraient être mis en œuvre dans le cadre de différentes activités liées à la création et à la conservation de lignées GM.

Il est important qu'une demande de projet contienne un niveau de détail suffisant pour déterminer si ces éléments ont été dûment pris en considération pour permettre une évaluation.

L'annexe II, partie A, fournit des exemples du type d'informations requises pour une demande de projet portant sur la création et la conservation d'une lignée GM, tandis que l'annexe II, partie B, expose les problématiques et les considérations à examiner dans le cadre d'une telle demande lors de l'évaluation du projet.

## **7. Modification d'une autorisation de projet**

L'article 44 de la directive dispose qu'il n'est obligatoire de modifier une autorisation que lorsqu'un changement est susceptible d'avoir une incidence négative sur le bien-être des animaux. Par exemple, des changements dans le projet peuvent entraîner une augmentation du nombre d'animaux, l'introduction de nouvelles espèces ou une augmentation du degré de gravité par rapport aux activités initialement autorisées.

Dans le cadre des projets portant sur la création et la conservation de lignées GM, la production de nouvelles lignées est susceptible d'augmenter le nombre d'animaux requis, et la réalisation d'évaluations du bien-être peut amener à modifier le degré de gravité. Lorsque de nouvelles lignées peuvent être anticipées au moment de la demande, il est possible de les rassembler en un groupe, par exemple les lignées qui marquent les neurones ou les lignées qui révèlent des signes de dystrophie musculaire. Toutefois, de nombreux projets devront être modifiés tout au long de leur durée de vie, par exemple en raison d'une augmentation de la demande d'orientations scientifiques supplémentaires ou de changements dans l'orientation scientifique.

Un autre exemple serait la nécessité d'un processus permettant de traiter rapidement les modifications lors de l'apparition de problèmes liés au bien-être autres que ceux initialement pris en considération. Deux exemples:

1. des lignées dommageables dont le degré de gravité est plus élevé que prévu (par exemple, la classe prospective de gravité a été considérée comme légère, mais il est constaté dans la pratique que les animaux subissent un degré de gravité modéré); ou
2. des effets dommageables inattendus sur une lignée initialement classée comme non dommageable, nécessitant l'inclusion de la lignée dans le cadre d'une autorisation de projet.

La structure et le contenu des demandes de projets et le niveau de détail requis pour la procédure d'autorisation peuvent avoir une influence très significative sur le nombre de modifications requises sur une période de cinq ans.

### **Recommandations**

- ☐ Examiner la structure et les éléments clés de la demande afin de réduire au minimum le nombre de modifications tout en permettant un niveau de détail suffisant pour procéder à l'évaluation du projet.
- ☐ Limiter l'obligation de modification aux seuls changements susceptibles d'avoir une incidence négative sur le bien-être des animaux ou à ceux qui sont nécessaires pour pouvoir procéder à une nouvelle analyse dommage-avantage.

## **Deuxième partie – Le principe des trois R pour la création, l'élevage et la conservation de lignées GM**

### **Application du principe des trois R dans les pratiques de création, de conservation et d'élevage de lignées GM**

Le principe des trois R (remplacement, réduction et raffinement) devrait être pris en considération à tous les stades, depuis le lancement du projet jusqu'à la création, l'élevage et la production de lignées d'animaux génétiquement modifiés.

La présente partie des orientations met en évidence les domaines dans lesquels l'application du principe des trois R devrait faire l'objet d'une attention particulière à cet égard.

### **1. Disponibilité de lignées existantes d'animaux génétiquement modifiés**

Aucune lignée ne devrait être créée si elle est déjà disponible ou si une autre solution permettant d'obtenir les résultats scientifiques recherchés est déjà disponible. Toutefois, un certain nombre de problèmes peuvent limiter les informations sur les lignées GM existantes et l'accès à celles-ci.

Il existe plusieurs bases de données spécialisées recensant les lignées GM établies. Des exemples de bases de données de ce type sont fournis à l'annexe I. Toutefois, comme c'est souvent le cas, de nouvelles bases de données continuent d'apparaître, tandis que les bases de données plus anciennes soit sont supprimées, soit ne sont pas mises à jour. En outre, il n'existe pas de plateforme consolidée pour le partage d'informations entre les différents organismes ou établissements de recherche sur les lignées existantes pour les différentes espèces et souches.

Les modèles de lignées GM ne sont pas nécessairement partagés entre les différents groupes de recherche au sein des établissements, et encore moins à l'extérieur, que ce soit avec des groupes de recherche externes à l'installation et/ou au pays de l'établissement ou grâce à une mise à disposition en accès ouvert.

Des problèmes de confidentialité et/ou de propriété intellectuelle peuvent retarder ou, dans certains cas, empêcher l'accès aux technologies et aux nouvelles lignées GM.

Il se peut que le statut sanitaire ne soit pas approprié. Dans de tels cas, il convient de décider s'il est préférable d'effectuer une redérivation vers des animaux exempts d'agents pathogènes ou de recréer la lignée.

#### **Recommandations:**

- ☐ Afin d'éviter les doubles emplois inutiles, il est nécessaire d'effectuer une recherche systématique dans les bases de données disponibles sur les lignées GM existantes avant de décider d'en créer une nouvelle. La duplication d'une lignée ne devrait être entreprise que lorsqu'il existe une justification scientifique spécifique, un manque de disponibilité ou un problème d'accès à une lignée existante.

- ☐ Il est important de réexaminer régulièrement l'état des bases de données (vérifier leur mise à jour régulière) qui sont utilisées pour rechercher les lignées existantes, et de veiller à mener des recherches approfondies pour trouver les éventuelles nouvelles bases de données qui auraient pu être mises en place entre-temps.
- ☐ Une plateforme commune de partage d'informations sur les lignées existantes pour les différentes espèces et souches serait mutuellement bénéfique pour réduire les coûts liés aux doubles emplois (temps et ressources) et contribuer à la réduction et au raffinement.
- ☐ Les groupes de recherche et les organismes chargés du bien-être des animaux devraient réexaminer l'utilisation interne des lignées GM afin de s'assurer qu'il n'y a pas de double emploi au sein de l'établissement. Lorsque des modèles couramment utilisés sont détenus par différents groupes, la rationalisation en une seule colonie reproductrice permet une meilleure planification en vue d'une utilisation plus efficace des animaux, une réduction des excédents et un contrôle accru s'agissant de problèmes tels que la dérive génétique.
- ☐ Les groupes de recherche devraient envisager la fourniture externe de lignées GM comme un moyen d'éviter les doubles emplois inévitablement entraînés par l'élevage et la gestion de plusieurs colonies dispersées d'animaux GM. La consolidation de lignées telles que celles qui portent des recombinaisons spécifiques, des allèles conditionnels ou des gènes rapporteurs améliorerait l'efficacité et réduirait les excédents aux niveaux national et international.
- ☐ La communauté des utilisateurs devrait s'efforcer d'améliorer le partage en accès ouvert d'informations sur les lignées GM existantes et la fourniture de telles lignées dans l'intérêt mutuel des utilisateurs, ainsi que de mettre à jour les bases de données auxquelles elle a accès.
- ☐ Il convient d'utiliser des descripteurs standard reposant sur une terminologie établie pour la nomenclature (<http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/strains.shtml>) et le bien-être (par exemple, [www.mousewelfareterms.org](http://www.mousewelfareterms.org)) aux fins de l'enregistrement d'informations sur les lignées GM et de la recherche de lignées GM existantes.
- ☐ Les répertoires (bases de données et installations de cryoconservation) devraient contenir des informations sur le phénotype, la conception des mutations, le bien-être et les besoins en matière d'hébergement et de soins. La présence d'informations sur la classification en tant que lignée présentant un phénotype dommageable ou non dommageable contribuerait à assurer une cohérence dans toute l'Europe.
- ☐ La communauté des utilisateurs d'animaux GM devrait envisager d'élaborer des stratégies visant à recenser et à résoudre les problèmes de confidentialité et/ou de propriété intellectuelle afin de réduire les doubles emplois inutiles de lignées GM.
- ☐ Un ensemble normalisé d'informations devrait accompagner les animaux lorsque ceux-ci sont transférés vers un nouvel établissement (voir la quatrième partie du présent document d'orientation).

## **2. Choix des méthodes de production de nouvelles lignées d'animaux génétiquement modifiés**

Un certain nombre de méthodes sont désormais disponibles pour créer de nouvelles lignées d'animaux GM. La quasi-totalité des méthodes «classiques» de manipulation des gènes ont été remplacées par des technologies d'édition génomique à l'aide d'une endonucléase, la technique CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, ou courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées)/Cas étant la plus répandue. Inévitablement, au fur et à mesure que les techniques de manipulation génétique évoluent, de nouvelles méthodes permettant un meilleur contrôle seront utilisées. Le mosaïcisme, à savoir les modifications imprévisibles au site ciblé, et les effets hors cible demeurent des problèmes potentiels. Il peut être nécessaire de faire appel à des spécialistes pour surmonter ou limiter ces problèmes. La transgénèse aléatoire doit être dûment justifiée en raison des résultats imprévisibles des intégrations non ciblées dans des régions codantes ou régulatrices du génome. Toutefois, les cellules-souches embryonnaires continuent de jouer un rôle dans la création de nouveaux modèles, lorsqu'elles visent des modifications complexes du génome, en particulier la recombinaison homologe de plus longues portions du génome.

La technologie CRISPR/Cas9 a permis et favorisé la création de nouveaux animaux GM, si bien qu'il est plus facile pour de nombreux scientifiques de créer ainsi une nouvelle lignée plutôt qu'en ayant recours à des méthodes déjà existantes.

Les besoins liés à la recherche détermineront généralement quelle méthode sera utilisée. Chaque méthode présente ses propres difficultés et avantages, tant pour la recherche que pour la mise en œuvre des trois R, notamment en ce qui concerne le nombre d'animaux requis. Le nombre d'animaux est également influencé par la complexité du modèle souhaité, c'est-à-dire par le nombre de manipulations génétiques simultanées nécessaires.

Des systèmes devraient être mis en place pour valider les gènes d'intérêt et les régions d'insertion/de suppression, et les lignées reproductrices devraient toujours être traçables grâce à une documentation claire.

Les essais de génotypage doivent être spécifiques à la modification génétique de la souche (c'est-à-dire spécifique à l'allèle) et non à des transgènes communs tels que CRE, PFV, neo, etc., étant donné que ces séquences génétiques sont courantes dans les stocks de laboratoire et qu'un essai générique ne permettra pas de déterminer quand les souches qui les portent ont été mélangées.

### **Recommandations:**

- ☐ Il convient de réfléchir à la manière dont la manipulation précise par la méthode choisie pour générer de nouvelles lignées est optimisée et dont les événements moléculaires indésirables peuvent être répertoriés et contrôlés. Si les connaissances spécialisées en matière de contrôle de la qualité génétique nécessaires pour garantir une production efficiente et efficace ne sont pas disponibles en interne, il y a lieu d'envisager d'externaliser ces tâches.

- ☐ Il convient de vérifier soigneusement que le gène d'intérêt répond aux besoins de la recherche.
- ☐ Quelle que soit la méthode choisie, un élément d'assurance qualité doit être mis en place pour garantir que la structure de mutation souhaitée est conforme aux besoins lors de la création de nouvelles lignées et que le programme d'élevage conserve dûment cette structure. Ces éléments d'assurance qualité devraient être considérés comme un élément permettant de préserver l'intégrité génétique du modèle produit.
- ☐ Il convient d'éviter l'accroissement de l'offre d'animaux provenant de lignées qui ne sont pas établies et/ou bien caractérisées.
- ☐ Afin de garantir une bonne intégrité génétique, il convient d'adopter l'utilisation du séquençage et de protocoles de génotypage solides susceptibles de valider la lignée.

### **3. Raffinements des procédures concernant des rongeurs (souris et rats)**

Il existe de nombreuses possibilités d'appliquer le raffinement lors de procédures courantes effectuées aux fins de la création et de la conservation de lignées GM. Étant donné que l'incidence de ces éléments varie (par exemple, en fonction de l'âge ou de la lignée), il est important que les choix concernant les éléments énumérés ci-dessous fassent l'objet de discussions et soient examinés au cas par cas.

#### Superovulation

- La souche de fond peut avoir une incidence sur le nombre de descendants produits et donc sur le nombre d'animaux utilisés. Toutefois, le facteur le plus important est l'exigence scientifique relative à la souche de fond finale sur laquelle la modification génétique est requise, afin d'optimiser la production et d'éviter le rétrocroisement.
- La production d'ovocytes et d'embryons est également influencée par l'âge et le poids des femelles. Dans le cas de la superovulation, une femelle immature donne plus d'ovocytes et est préférée pour la génération d'ovocytes destinés à la fécondation in vitro (FIV) ou d'embryons destinés à la cryoconservation. Par conséquent, de jeunes femelles qui n'ont pas encore ovulé sont recommandées. La plupart des unités n'associeraient pas de jeunes femelles (de petite taille) avec de grands mâles potentiellement trop vigoureux.
- En ce qui concerne la cryoconservation, il convient d'envisager l'utilisation de sperme prélevé sur des mâles mis à mort avant de se lancer dans la création et la congélation d'embryons. Il s'agit d'une méthode plus raffinée qui entraîne une réduction du nombre d'animaux nécessaires à l'archivage.
- Il convient de mettre en place un régime de stimulation hormonale approprié et le plus raffiné possible garantissant notamment l'optimisation des laps de temps/intervalles et de l'âge et du poids des femelles en tenant compte à la fois des besoins scientifiques et des besoins en matière de bien-être animal.

#### Vasectomie

- Éléments à prendre en considération concernant l'utilisation de mâles stériles:

- les performances globales d'accouplement des animaux génétiquement stériles (potentiellement réduites) par rapport aux animaux vasectomisés, et
- l'incidence sur le nombre d'animaux s'il est nécessaire de maintenir une colonie reproductrice pour assurer l'approvisionnement en mâles génétiquement stériles (ce qui peut entraîner une augmentation du nombre d'animaux excédentaires, à moins que ces animaux ne soient utilisés à d'autres fins).
- Si des mâles vasectomisés doivent être préparés, il convient de consulter les données scientifiques les plus récentes afin de déterminer si l'incision scrotale doit être préférée à l'approche abdominale.
- Pour assurer l'efficacité de l'accouplement et de la production de femelles pseudogestantes, il convient de surveiller les performances des mâles et de procéder à des remplacements de façon à garantir leur vigueur et leur efficacité.

#### Transfert d'embryons

- Le choix des souches de fond a des incidences sur la capacité de maternage/d'élevage.
- Les mâles utilisés pour provoquer une pseudogestation devraient être sélectionnés en fonction de leur âge et de leur poids afin d'éviter toute incidence négative sur le bien-être des femelles.
- Transfert non chirurgical d'embryons (NSET) ou approche chirurgicale: s'il peut sembler être la méthode la plus raffinée, le NSET n'est actuellement pas adapté aux embryons à un stade de développement très précoce (0,5 jour après la fertilisation), pour lesquels les taux de réussite sont faibles. Toutefois, il devrait être envisagé pour les embryons aux stades préimplantatoires ultérieurs.
- Approche chirurgicale: il est possible d'implanter des embryons par une incision unique ou bilatérale. Les possibilités devraient être examinées avec l'avis du vétérinaire désigné, en tenant compte des chances de réussite attendues de chaque approche et des différences quant aux incidences sur le bien-être.

#### Activation et suppression de l'activité génique

- Le fait que le phénotype des mutants induits puisse être activé juste avant l'utilisation prévue et qu'il ne soit pas présent pendant toute la durée de vie de l'animal peut renforcer le raffinement en réduisant la période pendant laquelle les animaux subissent une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables. Toutefois, il y a lieu de considérer que les substances administrées pour la suppression et l'activation de l'expression génique (par exemple, le tamoxifène) peuvent elles-mêmes provoquer des effets indésirables, tels que la perte de poids.
- Lorsqu'un animal présente un phénotype dommageable, l'apparition de tout caractère nuisible doit être gérée au moyen d'un ensemble de soins bien défini et/ou de points limites adaptés appliqués de manière stricte.

## **4. Caractérisation génétique**

La caractérisation génétique est nécessaire pour confirmer le génotype souhaité de l'animal. Il est essentiel que la caractérisation ait lieu non seulement lors de la création, mais aussi pour préserver le génotype requis par des activités d'élevage et de conservation. Il faut veiller à éviter les croisements accidentels, notamment dans les systèmes de cages ouvertes. Il existe un

risque de contamination involontaire. La bonne formation des zootechniciens, y compris les bonnes pratiques de manipulation et l'utilisation de cages sûres, la sélection et l'enregistrement précis des animaux, ainsi que la mise en œuvre d'un système solide d'information sur la gestion de l'élevage, devraient permettre de réduire au minimum la reproduction «accidentelle» et de souligner l'importance de la qualité génétique et de la dérive génétique.

La dérive génétique se produira au fil du temps. La meilleure pratique pour gérer toutes les lignées GM est de les rafraîchir régulièrement soit à partir d'un fond génétiquement contrôlé, soit à partir de stocks cryoconservés. Lors de la production d'une lignée en interne ou avec un fournisseur, il convient de veiller à travailler avec un fond génétiquement défini. Lorsqu'ils reçoivent des animaux ou travaillent avec des lignées anciennes, les exploitants doivent analyser ces lignées en profondeur avant de les utiliser pour produire des données scientifiques.

L'utilisation de panels d'intégrité génétique pour évaluer l'intégrité de la souche de fond est essentielle du point de vue des données scientifiques afin d'éviter tout facteur de confusion. Cette prise en compte de la qualité génétique devrait être déclarée et publiée, le cas échéant, et mentionnée dans la documentation relative au transfert afin de donner aux institutions ou organisations destinataires une assurance du contrôle qualité appliqué à un modèle d'animal GM donné.

La caractérisation génétique peut être effectuée de différentes manières, allant de méthodes non invasives (par exemple, observation) à des méthodes hautement invasives ayant recours au prélèvement de tissus [par exemple, coupe de la queue ou d'une phalange (doigt)]. La méthode la plus raffinée permettant d'obtenir des résultats scientifiques précis devrait être utilisée.

Des échantillons destinés à la vérification du génotype peuvent être prélevés sur des animaux qui meurent ou sont mis à mort dans la colonie, par exemple des animaux excédentaires.

Dans certains cas, même s'il s'agit d'une méthode invasive, le tissu peut être obtenu en tant que sous-produit de la procédure de marquage d'un animal (coupe des oreilles, par exemple). En vertu de la directive, le marquage de l'animal à des fins d'identification ne relève pas de la définition d'une procédure et ne doit donc pas faire l'objet d'une autorisation de projet.

Pour la première fois, le rapport de l'UE sur la mise en œuvre de la directive a fourni des informations sur les méthodes utilisées pour la caractérisation génétique des lignées GM. Toutefois, en l'absence de données de qualité suffisante sur d'autres espèces, seules les informations provenant de souris ont pu être analysées. Les résultats indiquent qu'en 2017, plus de la moitié des échantillons de tissus ont été obtenus à partir de matière excédentaire provenant de l'identification/du marquage de l'animal (89 % de ces échantillons provenaient de coupes auriculaires et 11 % de coupes de la phalange). Une proportion importante d'animaux a fait l'objet d'un prélèvement ayant nécessité une autorisation de projet car n'étant pas réalisé sur des tissus excédentaires provenant du marquage, et il apparaît que la biopsie de la queue est une méthode courante au sein de ce groupe. Il semble probable qu'une grande partie des prélèvements ainsi réalisés pourraient être immédiatement remplacés par des méthodes plus raffinées.

Le recours à des méthodes non invasives (ne dépassant pas le seuil de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommage durable rendant obligatoire l'obtention d'une autorisation de projet) représentait moins de 2 % de l'ensemble des prélèvements. Si l'observation, l'exposition à des conditions d'éclairage spécifiques ou encore le prélèvement capillaire ont été utilisés dans quelques cas, la méthode la plus répandue pour cette catégorie était l'utilisation de matières post mortem.

Pour ce qui est des méthodes invasives de prélèvement de tissus nécessitant une autorisation de projet, la biopsie de la queue était la pratique la plus fréquemment observée, suivie de la biopsie auriculaire (respectivement 65 % et 20 % des cas). Toutefois, la biopsie de la phalange distale représentait tout de même 13 % des cas de recours à une méthode invasive. Il est important de noter que certains États membres n'autorisent plus, ou découragent fortement, le recours à la biopsie de la phalange distale à des fins de prélèvement de tissus. Lorsque le génotypage doit être effectué au cours de la première semaine de vie, l'amputation de la phalange distale ou de la pointe de queue peut être la seule méthode possible pour les souris. Chez les souris immatures, les voies de la douleur ne sont pas complètement développées. Il convient de préciser les raisons spécifiques pour lesquelles les méthodes choisies sont les plus raffinées.

Comme pour toutes les technologies, plus la méthode est développée et répandue, plus elle peut être appliquée efficacement. Une analyse rapide des résultats est essentielle pour améliorer la gestion des colonies et la planification des études, ainsi que pour garantir une utilisation efficace des animaux à un âge optimal.

D'autres pistes à prendre en considération pour atténuer et raffiner les effets sur l'animal sont notamment:

- l'utilisation de marqueurs fluorescents (non invasifs) révélant la présence du gène;
- l'utilisation de tissus d'animaux mis à mort dans le cadre d'une procédure de quarantaine ou de redérivation;
- l'échantillonnage de reproducteurs réformés;
- le prélèvement de tissus de la plus petite taille possible;
- le choix de la méthode d'analyse:
  - o l'amélioration de la précision permet de réduire considérablement la taille de l'échantillon;
  - o la fiabilité de la méthode écarte la nécessité de procéder à un second essai/prélèvement;
- la conservation d'une partie du tissu au cas où un second essai/prélèvement est exigé;
- si absolument nécessaire, le recours à la technique de la biopsie de la queue avant que l'ossification et l'innervation ne soient avancées (sur de jeunes animaux);
- si nécessaire, le recours à l'anesthésie locale et/ou générale et/ou à l'analgésie de façon à garantir la méthode la plus raffinée pour chaque technique de prélèvement des tissus;
- pour le poisson-zèbre, le génotypage des larves permet d'éliminer les animaux excédentaires inadéquats avant qu'ils puissent se nourrir de manière autonome;
- une analyse rapide qui réduit à un ou deux jours la durée pendant laquelle le poisson doit être hébergé seul est un raffinement parfois utilisé.

## Recommandations:

- ☒ Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des méthodes non invasives de prélèvement de tissus à des fins de génotypage.
- ☒ Lorsque des méthodes invasives sont nécessaires, il convient d'utiliser les méthodes les plus raffinées (les moins sévères). Le prélèvement de la queue peut presque toujours être remplacé par une méthode plus raffinée et nécessitera une très bonne justification pour être autorisé.
- ☒ L'obligation de raffiner les méthodes de prélèvement des tissus devrait être systématiquement prise en compte par les responsables des colonies, des établissements (par exemple, les organismes chargés du bien-être des animaux) et par les autorités chargées de l'évaluation des projets.
- ☒ Lorsque des méthodes invasives sont utilisées pour l'identification/le marquage des animaux (par exemple, encoche auriculaire), ces procédures devraient fournir des tissus excédentaires pour le génotypage.
- ☒ Les responsables de l'évaluation de projets devraient veiller à ce que l'utilisation de méthodes invasives à des fins autres que le marquage soit dûment justifiée.
- ☒ Les organismes chargés du bien-être des animaux ont un rôle à jouer dans l'obtention et le partage d'informations sur les nouvelles méthodes non invasives de prélèvement de tissus [par exemple, le prélèvement non invasif oculaire (larme)] et les techniques permettant de raffiner les méthodes invasives de prélèvement de tissus.
- ☒ Lorsqu'une méthode invasive de prélèvement de tissus est utilisée, il convient d'envisager le recours à l'analgésie/anesthésie (en tenant compte des éventuels dommages supplémentaires dus à l'application de l'anesthésique/analgésique).
- ☒ Les pratiques consistant à effectuer une biopsie de la phalange distale uniquement pour prélever un échantillon de tissus devraient cesser.
- ☒ Étant donné que la biopsie de la queue, la biopsie auriculaire et l'ablation d'une partie ou de la totalité d'un doigt restent les méthodes les plus couramment utilisées dans l'UE, les inspections devraient systématiquement déterminer si les méthodes les plus raffinées d'identification/de marquage et de prélèvement de tissus sont utilisées.
- ☒ Les établissements devraient mettre au point des systèmes qui garantissent l'analyse rapide des résultats du génotype.
- ☒ Ils devraient se demander si le recours à des services externes professionnels de génotypage ne serait pas plus efficace et efficient que la fourniture de services de génotypage en interne.

## 5. Évaluation du bien-être

L'évaluation complète du bien-être permet de recenser les problèmes en matière de bien-être qui peuvent être résolus par l'application de stratégies de raffinement (ou de réduction), y compris par la mise en place de points limites adaptés.

L'évaluation du bien-être indique si des exigences supplémentaires en matière d'élevage et/ou de soins sont nécessaires ou non. Elle facilite aussi la distinction entre lignées dommageables

et lignées non dommageables et la classification des lignées dommageables selon leur degré de gravité dans l'autorisation du projet.

Des phénotypes dommageables inattendus peuvent être provoqués par la modification génétique appliquée à l'animal. Tout effet/problème de santé ponctuel doit être examiné en vue de déterminer s'il est lié ou non à un effet génétique résultant de la manipulation génétique. D'autres diagnostics peuvent s'avérer nécessaires et le vétérinaire désigné devrait être associé à ces discussions. Toutefois, dans de nombreux cas, la présence de signes concordants et répétés se développant sur une lignée tend à indiquer un problème d'origine génétique. De plus, les modifications de l'environnement peuvent aussi influencer la nature et l'apparition de signes cliniques et l'application de points limites adaptés.

### **Recommandations:**

- ☐ La nature et la fréquence des évaluations doivent être déterminées en fonction de la nature des signes cliniques liés à la modification du gène et du temps nécessaire leur apparition.
- ☐ Il convient de veiller à ce que tous les aspects du bien-être des animaux soient surveillés et, dans les cas où des effets sur le bien-être de l'animal sont constatés, de consigner par écrit et de gérer ces incidences de manière appropriée.
- ☐ L'évaluation doit permettre de distinguer les effets génétiques des effets de fond/d'élevage normaux, notamment en ce qui concerne les performances reproductives, par exemple les taux de perte avant le sevrage.
- ☐ Il convient d'utiliser la souche de fond ou la lignée de référence correspondante comme point de comparaison afin de s'assurer que les phénotypes ne sont pas confondus avec des caractères de fond.
- ☐ De nouvelles évaluations du bien-être devraient être effectuées en cas de changement de milieu (y compris de changement d'établissement).
- ☐ De nouvelles évaluations du bien-être devraient être effectuées si de nouveaux signes persistants apparaissent dans la lignée (y compris à un âge différent).

La section consacrée aux systèmes d'évaluation du bien-être (voir la troisième partie du présent guide) fournit des informations plus détaillées sur le nombre d'animaux et les paramètres cliniques à inclure dans l'évaluation du bien-être et propose des modèles normalisés pour améliorer la cohérence.

## **6. Élevage, soins et conservation, et gestion des excédents**

### Réduire au minimum les excédents

En 2017, dans l'UE, 12,6 millions d'animaux élevés à des fins scientifiques ont été mis à mort sans être utilisés. Près de 49 % d'entre eux étaient issus soit d'activités de création de nouvelles lignées GM, soit d'activités de conservation de lignées GM existantes.

Certains animaux sont élevés spécifiquement pour leurs organes et tissus. Toutefois, sur la base des informations actuellement disponibles dans certains États membres, ces animaux

représentent environ 10 % de l'ensemble des animaux élevés et mis à mort sans être utilisés dans des procédures. À l'heure actuelle, on ignore quelle proportion d'animaux élevés pour leurs organes/tissus sont génétiquement modifiés.

Le respect des orientations pour une gestion optimale des colonies (par exemple, le nombre optimal de couples/trios reproducteurs pour le maintien des lignées GM, y compris les systèmes d'élevage, le nombre de portées, etc.) favorise la réduction au minimum du nombre d'animaux. Plusieurs organisations et États membres ont publié des orientations utiles sur la manière de réduire au minimum les excédents et d'améliorer l'efficacité de l'élevage d'animaux GM.

Des outils d'autoévaluation ont été élaborés pour examiner l'efficacité de certains aspects des pratiques d'élevage d'animaux GM. Les orientations publiées s'articulent autour d'un certain nombre d'éléments communs visant à améliorer l'efficacité de la production et à réduire au minimum les excédents.

La gestion efficace de la colonie passe par un certain nombre de mesures à prendre en considération et à utiliser pour comparer les bonnes pratiques, parmi lesquelles:

- la désignation d'un gestionnaire principal pour chaque colonie;
- des examens réguliers de la performance et de la gestion des colonies prises isolément et au niveau de l'établissement dans son ensemble;
- la formation et l'accompagnement des gestionnaires de colonies afin de les doter des compétences dont ils ont besoin, de maintenir leurs compétences à jour et de les aider dans les situations difficiles;
- la définition d'indicateurs de performance de reproduction adaptés à la souche pour chaque colonie, et des activités régulières/permanentes de suivi à l'aune de ces indicateurs;
- une méthode d'évaluation des tendances, des préférences et des phénotypes spécifiques à la souche aux fins de la planification et de la mise en place de conditions optimales pour ces souches;
- la prise en compte des exigences environnementales pour chaque souche et les adaptations spécifiques correspondantes, si nécessaire;
- la réflexion sur la stratégie optimale de maintien des colonies, en mettant en balance les besoins génétiques et les contraintes pratiques;
- la réflexion sur les contrôles optimaux pour les croisements expérimentaux;
- l'absence de colonies faisant double emploi grâce à la mise en commun des colonies d'un groupe de recherche à l'autre;
- le calcul de la taille des colonies sur la base du nombre d'animaux nécessaires pour répondre aux besoins scientifiques et des performances reproductives de la lignée. La description des besoins scientifiques précisera l'âge, le poids, le sexe des animaux requis et leur nombre, ainsi que des délais spécifiques. La description des performances reproductives tiendra compte de la réussite de l'accouplement, de la taille des portées, des taux de mortalité, du génotype, de la longévité et de la stratégie en matière d'animaux reproducteurs de substitution;

- une évaluation visant à déterminer si les animaux excédentaires peuvent être utilisés soit dans d'autres études, soit comme source d'organes/de tissus. En particulier, les descendants de type sauvage présentant un fond approprié peuvent être utilisés pour créer des lignées cellulaires ou pour mener des études pilotes dans le cadre d'un autre projet. Pour ce faire, des autorisations sont parfois nécessaires;
- pour améliorer la validité scientifique, il convient d'utiliser les deux sexes lorsque les résultats expérimentaux n'exigent pas qu'un seul sexe soit utilisé. Cela permettra de réduire le gaspillage d'animaux GM.

L'utilisation de mutants conditionnels (cre-lox, par exemple) et de mutants induits (activables par le tamoxifène, par exemple) peut contribuer au raffinement. Le fait que le phénotype des mutants induits puisse être activé juste avant l'utilisation prévue et qu'il ne soit pas présent pendant toute la durée de vie de l'animal peut renforcer le raffinement en réduisant la période pendant laquelle les animaux subissent une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables.

Plus les lignées deviennent complexes (par exemple, double ou triple mutation), plus la fréquence probable de la combinaison génétique souhaitée est faible. Il en résulte une augmentation du nombre d'animaux présentant un génotype inadapté et donc du nombre d'animaux excédentaires. Malgré l'utilisation fréquente de certains de ces autres génotypes comme témoins pour le génotype multiple d'intérêt, même avec une sélection optimisée, on peut s'attendre à un excédent dans ces cas. Dans la mesure du possible, il convient d'intégrer dans le programme d'élevage la prévention des proportions mendéliennes faibles pour les animaux à étudier. Il convient de réfléchir à la fixation des allèles, par exemple en rendant un allèle homozygote tandis que l'autre resterait hétérozygote pour ramener la proportion mendélienne de 1:16 à 1:4 au sein de la population d'animaux étudiée.

Enfin, l'archivage des gamètes et/ou embryons congelés contribue à réduire le nombre d'animaux à élever pour maintenir les lignées qui ne sont actuellement pas utilisées dans les procédures. Il facilite également le partage de lignées GM entre chercheurs, offrant ainsi de nouvelles possibilités de réduction.

### **Recommandations:**

- ☐ Une personne devrait être nommée au sein de chaque établissement afin de veiller à ce que le principe des trois R soit effectivement appliqué dans le cadre de la production et de l'élevage d'animaux GM.
- ☐ Il convient de désigner un coordonnateur chargé des animaux GM, surtout dans les établissements de plus grande taille qui disposent de plusieurs programmes scientifiques indépendants et/ou de plusieurs installations pour les animaux, afin de conserver une vue d'ensemble de la demande et de la disponibilité des lignées GM.
- ☐ Les systèmes de gestion des colonies devraient permettre une meilleure adéquation entre l'offre et la demande et être utilisés à cette fin.
- ☐ L'efficacité de l'élevage et de la production de lignées/souches GM devrait être surveillée et améliorée par l'élaboration de critères de référence internes et l'utilisation

d'autoévaluations régulières et périodiques au sein des établissements et entre eux, par exemple par des organismes chargés du bien-être des animaux.

- ☐ Il convient de mettre en place un suivi régulier de la qualité génétique permettant la détection précoce, par exemple, des phénomènes de dérive génétique ou de contamination accidentelle, ainsi que des stratégies de résolution.
- ☐ Des souches de fond appropriées devraient être utilisées pour créer de nouvelles lignées permettant d'éviter, dans la mesure du possible, la nécessité d'un rétrocroisement.
- ☐ Il devrait être envisagé d'utiliser/de réutiliser les descendants de parents génétiquement modifiés qui sont génotypés en tant qu'animaux de type sauvage à d'autres fins, par exemple pour la fourniture de sang/tissus ou à des fins d'enseignement ou de formation, afin de réduire les «excédents».
- ☐ Lorsque des modèles complexes présentant plusieurs modifications génétiques sont nécessaires, il convient de planifier très soigneusement les stratégies de sélection en réfléchissant au mélange de différents fonds génétiques, à l'utilisation de témoins et au nombre d'animaux à produire.
- ☐ Les lignées GM devraient être archivées sous la forme de gamètes et/ou d'embryons congelés lorsqu'elles ne constituent pas des éléments de routine d'expériences en cours dans le cadre de processus ou de programmes scientifiques de l'établissement qui portent sur la production d'animaux GM.
- ☐ Les lignées GM devraient être transférées entre établissements sous la forme de gamètes et/ou d'embryons et non d'animaux vivants.
- ☐ Il devrait être envisagé d'avoir recours à des éleveurs commerciaux, car cela permet de réaliser des économies d'échelle au niveau des colonies et d'obtenir ainsi une réduction globale.

### Équilibre entre raffinage et réduction

La conservation de lignées homozygotes dommageables permet de réduire le nombre d'animaux requis pour satisfaire la demande. Si la conservation de lignées dommageables dans des colonies hétérozygotes (het) permet de réduire le nombre d'animaux subissant des dommages, elle nécessite toutefois un plus grand nombre d'animaux. La reproduction de lignées par croisement de type het x het ou het x type sauvage permet de réduire le risque d'expression d'un phénotype dommageable, au prix d'une augmentation du nombre d'animaux requis. Ces croisements sont toujours soumis à autorisation. Il est généralement considéré comme plus éthique d'utiliser un plus grand nombre d'animaux subissant des dommages moins sévères.

### **Recommandations:**

- ☐ Lorsque des problèmes de bien-être ne sont constatés que chez les animaux homozygotes, il convient d'envisager l'utilisation d'animaux hétérozygotes à des fins de reproduction. Cette stratégie est susceptible d'augmenter le nombre d'animaux excédentaires, mais permet de réduire globalement les souffrances.

- ☐ Lorsque l'élevage d'animaux GM requiert des croisements complexes, la méthode de production doit être soigneusement planifiée de façon à réduire au minimum les excédents.
- ☐ Des animaux des deux sexes devraient être utilisés pour améliorer la validité scientifique et réduire le gaspillage lorsque les résultats expérimentaux n'exigent pas qu'un seul sexe soit utilisé.

### Cryoconservation

La cryoconservation présente plusieurs avantages pour l'exploitation, la protection et le partage de lignées GM.

Il convient d'envisager d'y avoir recours à chaque fois que des animaux ne sont pas requis pendant une période donnée.

La cryoconservation facilite et favorise aussi l'échange de lignées d'une manière respectueuse du bien-être par le transport de gamètes ou d'embryons et non d'animaux vivants. Elle peut également être utilisée pour améliorer l'état de santé d'une colonie et, lors de l'utilisation active de la lignée, pour en améliorer l'intégrité génétique. La dérive génétique est interrompue par la cryoconservation. La cryoconservation permet de conserver une lignée sans qu'aucun animal ne soit requis et contribue ainsi à une réduction globale des excédents potentiels. Des animaux seront toutefois nécessaires pour rétablir la lignée.

La cryoconservation devrait faire partie intégrante des plans d'urgence de toutes les installations d'élevage d'animaux GM. Par exemple, si une installation pour les animaux est détruite lors d'un incendie ou en cas d'apparition d'une maladie grave au sein de la colonie, il faut veiller à ce que les échantillons cryoconservés soient en quantité suffisante pour permettre la création d'une nouvelle colonie.

### **Recommandations:**

- ☐ Tous les acteurs intervenant dans la production et l'élevage d'animaux GM devraient avoir accès à des services de cryoconservation.
- ☐ Il convient de mettre en balance le coût du maintien de colonies eu égard au nombre d'animaux et à la préservation de leur bien-être avec le coût de la cryoconservation.
- ☐ Il convient de procéder à un réexamen régulier des colonies reproductrices et des stratégies en place pour la cryoconservation lorsque certaines souches ne sont plus nécessaires.
- ☐ Afin de favoriser le raffinement et la réduction, il convient d'envisager le recours à la congélation de spermatozoïdes plutôt qu'à la congélation d'embryons.
- ☐ La cryoconservation devrait être utilisée pour faciliter la distribution et le partage de modèles d'animaux GM.

## **Troisième partie – Systèmes d'évaluation du bien-être des espèces génétiquement modifiées les plus répandues**

### **1. Introduction**

La question de savoir si une lignée est d'un phénotype dommageable ou non a des conséquences directes sur les exigences réglementaires relatives à l'élevage et à la conservation de ladite lignée et sur les obligations d'information qui en découlent. Ces questions sont examinées plus en détail dans les parties 1 et 5 des présentes orientations.

Une évaluation du bien-être doit être effectuée pour chaque nouvelle lignée GM afin de disposer de toutes les informations nécessaires concernant les soins et l'hébergement appropriés pour la lignée en question. En outre, l'évaluation du bien-être fournit les éléments essentiels devant figurer sur le document de transfert pour que toutes les informations critiques soient transmises lors du transfert d'animaux vers un nouvel établissement ou vers un nouveau groupe de recherche au sein d'un même établissement. Enfin, en combinaison avec les effets génétiques prévus sur l'animal (par exemple, une sensibilité accrue au diabète ou un risque d'infection), cette évaluation permet de déterminer si une lignée GM établie peut être initialement classée comme présentant un phénotype dommageable ou non dommageable.

Le succès d'un système d'évaluation du bien-être dépend de la sélection d'indicateurs qui

- sont reconnaissables facilement et de manière fiable;
- sont efficaces pour fournir de bonnes mesures du bien-être;
- sont pertinents pour l'espèce et la souche (le cas échéant), le stade de développement et l'étude scientifique;
- sont faciles à mesurer et ne perturbent pas l'animal outre mesure; et
- se prêtent à une mesure, une interprétation et une analyse cohérentes.

L'adoption d'une approche commune de la consignation par écrit des observations cliniques est donc un objectif souhaitable, car elle contribuera à l'élaboration d'approches cohérentes en matière de classification de la gravité. Une telle approche commune faciliterait la comparaison des résultats cliniques des différentes études, éclairerait les personnes intervenant dans l'évaluation du degré de gravité et pourrait être utilisée pour réduire le degré de gravité.

### **2. Considérations générales**

Aucun animal supplémentaire ne doit être élevé aux fins de l'évaluation du bien-être. L'évaluation devrait se fonder exclusivement sur l'observation des animaux, et ces derniers ne devraient être exposés à aucune intervention ou autre manipulation susceptible d'entraîner une douleur, une angoisse, une souffrance ou des dommages durables supérieurs à ceux causés par l'introduction d'une aiguille.

Toute lignée résultant d'une combinaison génétique nouvellement produite doit faire l'objet d'une évaluation systématique. Conformément à la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission, la création d'une nouvelle lignée GM comprend également le croisement de lignées GM existantes en vue de créer une nouvelle lignée génétiquement modifiée **dont il n'est pas possible de déterminer à l'avance la nature non dommageable du phénotype.**

Dans la mesure du possible, l'évaluation du bien-être devrait être effectuée sur un nombre d'animaux scientifiquement et statistiquement justifié, mais elle ne devrait jamais porter sur moins de 14 animaux issus d'au moins deux portées/couvées différentes. Les différences liées au sexe dans le phénotype devraient être prises en considération pour le calcul de la taille de l'échantillon si elles ne peuvent être exclues du point de vue de la science. Si aucune dépendance du génotype liée au sexe n'est connue, il convient d'évaluer 7 femelles et 7 mâles. Des animaux appartenant à des groupes d'âge représentatifs et aux génotypes pertinents (hétérozygotes et homozygotes) devraient être inclus dans l'évaluation du bien-être.

Des animaux du même fond génétique (par exemple, de type sauvage) ou issus d'une lignée de référence définie devraient servir de témoins.

Chaque anomalie phénotypique déterminée dans la lignée GM doit être comparée à l'occurrence dans la lignée de référence définie. Si l'anomalie survient également dans la souche de fond, il convient d'en tenir compte. Des essais statistiques doivent être utilisés pour déterminer si le niveau d'anomalie observé dans la lignée GM est nettement plus élevé que dans la souche de fond (c'est-à-dire pour déterminer si l'anomalie résulte de la modification génétique). Dans les cas où un phénotype susceptible de résulter de la modification génétique est également présent dans la souche de fond, le nombre d'animaux évalués devra probablement être revu à la hausse.

Les données doivent être obtenues à partir d'au moins deux cycles de reproduction suivant la génération à partir de laquelle la transmission de la modification génétique est stable.

Les observations cliniques ne permettent pas toujours de mettre en évidence de manière fiable toutes les préoccupations liées à manipulation génétique. Toutefois, lorsqu'il est scientifiquement probable que la modification génétique aura une incidence négative sur le bien-être des animaux, tous ces dommages devraient être examinés et pris en considération dans la détermination finale du caractère dommageable ou non dommageable de la lignée. Ce n'est que lorsque cela est nécessaire et spécifiquement justifié dans une autorisation de projet que des méthodes invasives devraient être utilisées pour obtenir des informations supplémentaires, par exemple un échantillon de sang pour évaluer les taux de glucose chez un modèle de diabète présumé.

Le cas échéant, des données supplémentaires provenant d'autres sources devraient être prises en compte, par exemple des résultats de procédures sur des animaux ou des publications. Si des informations supplémentaires sont disponibles, l'évaluation du bien-être devrait être mise à jour pour la lignée concernée.

Le degré et la fréquence de la surveillance peuvent devoir être renforcés par rapport aux pratiques de suivi quotidien de référence en fonction des effets attendus. Les modèles fournis aux sections A et B devraient servir de base d'évaluation et être complétés par les effets attendus de la manipulation des gènes ou par les éventuels phénotypes inattendus observés.

Les résultats de l'évaluation du bien-être ne peuvent porter que sur l'âge ou les âges des animaux au moment où les évaluations sont effectuées et sur le milieu spécifique dans lequel les animaux ont été évalués. Si les paramètres changent, par exemple, l'âge ou le milieu (établissement différent), l'évaluation du bien-être devrait être confirmée par des observations supplémentaires.

Des registres cliniques et environnementaux précis devraient être tenus à jour et réexaminés en cas de décès, afin de contribuer à prévenir toute nouvelle mortalité. Le cas échéant (par exemple, taux de mortalité plus élevé que prévu), des examens post mortem devraient être effectués pour aider à déterminer la cause du décès. Un examen de la fertilité peut également être utile pour déterminer si la modification génétique a ou non un effet sur différents facteurs, tels que les taux de reproduction, les cas de dystocie, les avortements ou les mortinatalités.

L'évaluation de chaque animal doit être documentée et consignée par écrit au moyen de systèmes de haute qualité qui permettent de partager facilement des informations avec d'autres acteurs (généralement à l'aide d'un système informatique). Toutefois, dans le cas d'animaux immatures tels que les larves de poissons, une évaluation de groupe peut parfois être plus appropriée. Afin de faciliter l'enregistrement cohérent des résultats des évaluations, des modèles ont été élaborés pour les espèces GM les plus couramment utilisées (voir section B).

En outre, il est essentiel que les informations obtenues au cours des évaluations du bien-être soient résumées et communiquées lors du transfert d'une lignée GM vers un autre groupe de recherche, ou vers un autre établissement, afin que le principe des trois R puisse être appliqué immédiatement. D'autres orientations figurent dans le document concernant le transfert d'animaux GM, y compris un modèle commun pour les mouvements au sein des États membres et entre ceux-ci.

Les résultats de l'évaluation du bien-être devraient permettre de classer la lignée comme dommageable ou non dommageable. Dans le cas d'une lignée GM jugée dommageable, l'évaluation doit indiquer la classification appropriée de la gravité (légère, modérée, sévère), conformément à l'annexe VIII de la directive 2010/63/UE. De plus amples informations sont disponibles dans le document de travail sur un cadre d'évaluation du degré de gravité (2012).

L'évaluation du bien-être devrait être réexaminée et mise à jour à mesure que de plus amples informations sont disponibles, et comprendre un retour d'information approprié à l'intention du vendeur, de l'éleveur et des autres utilisateurs connus.

Au fur et à mesure que des données se rapportant à un plus grand nombre d'animaux deviennent disponibles, il convient de réexaminer la classification du degré de gravité de la lignée, surtout pour les lignées classées comme non dommageables, étant donné qu'il peut arriver que l'augmentation du nombre d'animaux permette de mettre en évidence un phénotype

biologiquement pertinent de faible pénétrance qui n'apparaissait pas dans l'échantillon de taille plus réduite.

Pour garantir la cohérence de l'approche, l'évaluation du bien-être devrait être effectuée par un personnel compétent et expérimenté ayant suivi une formation appropriée.

### 3. Section A du modèle d'évaluation du bien-être pour toutes les espèces et tous les âges

<b>Section A</b>	<b>Modèle d'évaluation du bien-être</b>
<b>Nom des espèces</b>	
<b>Lignée évaluée – Nom interne</b>	Nom utilisé dans l'installation d'hébergement: le cas échéant, préciser le numéro de la souche.
<b>Lignée évaluée – Nom international</b>	Le nom donné doit être conforme aux normes internationales de nomenclature <sup>67</sup> , le cas échéant.
<b>Stratégie d'élevage</b>	Indiquer la méthode privilégiée pour le maintien des colonies, par exemple hétérozygote x hétérozygote; hétérozygote x type sauvage; homozygote x homozygote ou toute autre forme.  Évaluation générale des performances reproductives, par exemple mâles/femelles/taille moyenne de la portée/mortalité présevrage/réussite de l'éclosion, par rapport au témoin de type sauvage.
<b>Souche de fond</b>	Si elle est connue, la souche de fond doit être définie, par exemple en renseignant son nom international.
<b>Type de modification génétique</b>	Brève description du type de modification génétique, de la technique utilisée et de la séquence ciblée <sup>8</sup> .  Le fond génétique de type sauvage doit être nommé.
<b>Informations sur les animaux au moment de l'évaluation</b>	Âge ou stade de développement des animaux, nombre (indiquer s'il s'agit d'une estimation, par exemple pour les formes larvaires), et répartition par sexe
<b>Informations sur les conditions d'hébergement au moment de l'évaluation</b>	Type d'hébergement et de milieu, par exemple type d'éclairage, température, humidité, éléments d'enrichissement des cages, caractéristiques de l'eau pour les espèces aquatiques (par exemple, température, pH, ammoniacque), emplacement dans l'unité animale (par exemple, au niveau de la cage/du réservoir), etc.
<b>Autres informations pertinentes pour l'évaluation</b>	Toute autre information susceptible d'avoir eu une incidence sur l'évaluation du bien-être, par exemple travaux, changements de personnel, état de santé au moment de l'évaluation

<sup>6</sup> International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice et Rat Genome and Nomenclature Committee, [Guidelines for nomenclature of mouse and rat strains](#), 2018.

<sup>7</sup> Zebrafish Nomenclature Committee (ZNC), [ZFIN Zebrafish Nomenclature Conventions](#), 2019.

<sup>8</sup> Pour le type de modification (indiquer le numéro d'exemplaire s'il est connu et applicable), le gène affecté, le schéma de transmission, l'hérédité liée au sexe, etc. et/ou renvoyer/joindre une description détaillée – idéalement une publication pertinente sur la génération de la lignée (voir également la section «Autres informations pertinentes»).

<b>Autres informations utiles</b>	Publications; liens vers des sites internet
<b>Classification par degré de gravité</b>	Sur la base de l'annexe VIII de la directive 2010/63/UE
<b>Source</b>	Établissement où les animaux ont été produits ou détenus en dernier lieu
<b>Responsable(s) de l'évaluation</b>	
<b>Date</b>	

#### **4. Section B du modèle d'évaluation du bien-être pour des espèces spécifiques**

##### Systeme d'évaluation du bien-être des rongeurs génétiquement modifiés

Recommandations spécifiques à l'évaluation du bien-être des rongeurs:

- Peu après la naissance, vers le sevrage et à nouveau après la maturité sexuelle, ainsi que chez les animaux plus âgés lorsque des maladies sont susceptibles d'apparaître à un âge plus avancé.
- Des animaux du même fond génétique ou d'une lignée de référence définie servent de témoins. Lors de l'établissement d'une lignée, les membres de type sauvage de la portée, s'ils sont disponibles, sont particulièrement appropriés.
- Il peut être utile de générer une courbe de croissance pour la lignée.

Des considérations supplémentaires concernant les nouveau-nés et les portées de nouveau-nés sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

**Section B Modèle d'évaluation du bien-être pour les rongeurs**

**Apparence / Fonctions de l'organisme / Milieu / Comportements / Indicateurs spécifiques à la procédure / Observations libres**

Catégories de haut niveau	Domaines auxquels accorder une attention particulière lors de l'observation des animaux	Indicateurs spécifiques à suivre
<b>Apparence</b>	<b>État de l'organisme</b>	Perte/gain de poids
		Obèse
		Mince
		Note évaluant l'état de l'organisme, si disponible
	<b>État du pelage et de la peau</b>	Piloérection
		Négligé/manque de toilettage
		Pelage gras
		Perte de poils
		Déshydratation – pli cutané persistant
		Lésions cutanées – gonflement; croûte; ulcère; blessure/plaie
		Coloration des excréments ou de l'urine
	<b>Sécrétions</b>	Oculaires; nasales; urogénitales; coloration de la porphyrine chez certaines espèces, dont le rat
	<b>Yeux</b>	Enfoncés ou «ternes», ou hypertrophiés
		Fermés/semi-fermés/gonflés
		Dommages/lésions oculaires (par exemple, ulcère cornéen)
	<b>Bouche</b>	Salivation
		Malocclusion dentaire/Dents trop longues
	<b>Autres</b>	«Visage exprimant de la douleur» – par exemple, les yeux semi-fermés et le gonflement du museau chez la souris
		Constrictions abdominales
		Partie du corps gonflée, par exemple abdomen distendu

<b>Fonctions de l'organisme</b>	<b>Respiration</b>	Accélération du rythme respiratoire (tachypnée)
		Respiration laborieuse (hyperpnée)
		Respiration très laborieuse (dyspnée, halètement)
		Respiration bruyante
	<b>Ration alimentaire</b>	Augmentation/diminution
	<b>Apport d'eau</b>	Augmentation/diminution
	<b>Température corporelle</b>	Augmentation/diminution; température corporelle mesurée, le cas échéant (thermométrie, avec ou sans contact); couleur des extrémités chez les rongeurs
<b>Sens</b>	Signes de troubles de la vue, de l'audition ou de l'équilibre	
<b>Milieu</b>	<b>Environnement clos, y compris les litières, les matériaux de nidification, les éléments d'enrichissement</b>	Présence et consistance des excréments
		Litière humide, par exemple à cause de la polyurie
		Présence de sang
		Si l'animal utilise des éléments d'enrichissement, par exemple des matériaux de nidification, des blocs à mâcher
<b>Comportements</b>	<b>Interactions sociales</b>	Les déviations par rapport à un tempérament normal – comportement craintif ou agressif lors d'interactions avec d'autres animaux; comportement anxieux (par exemple, réaction de fuite marquée, tendance à se cacher)
		S'isole ou reste à l'écart des autres animaux du groupe social
	<b>Comportements indésirables</b>	Comportement répétitif/stéréotypique
		Tendance à arracher des poils (rongeurs), trichotillomanie
		Automutilation
		Comportements agressifs exacerbés à l'égard de l'homme ou d'autres animaux
	<b>Posture et mobilité</b>	Posture anormale
		Démarche anormale; boiterie; absence de mouvement/léthargie/réticence à se déplacer en cas de stimulation
		Mouvements non coordonnés
		Abdomen recroquevillé; tête inclinée
<b>Autres</b>	Tremblements	

		Crises/convulsions/spasmes/tressaillements Vocalisation; spontanée ou provoquée ( <i>remarque: les rongeurs produisent généralement des sons dans la gamme ultrasonique, de sorte que les sons audibles sont particulièrement préoccupants</i> ).
		Mortalité (ou mise à mort précoce due à des signes indésirables) avant la durée de vie prévue ou la durée de vie la plus longue
<b>Indicateurs spécifiques à la procédure</b>	Définis en fonction du projet concerné, de ses effets négatifs potentiels et des indicateurs escomptés connexes	Par exemple, dans un modèle de sclérose en plaques, les indicateurs pourraient être les suivants: perte de tonicité de la queue, faiblesse des membres postérieurs, faiblesse des membres antérieurs, paralysie, perte de la fonction vésicale
<b>Observations libres</b>	Un système d'évaluation du bien-être devrait toujours inclure un dispositif permettant de noter toute observation d'incidences négatives inattendues sur le bien-être.	

***Considérations supplémentaires pour l'évaluation du bien-être des nouveau-nés jusqu'au sevrage***

<b>Critères</b>	<b>Ce à quoi il faut être attentif</b>
<b>Signes cliniques</b>	Par exemple, malformations, taille, couleur de la peau, œdème  croissance et développement anormal/retardé (par exemple, temps d'ouverture des yeux; croissance des poils)
<b>Signes comportementaux</b>	Par exemple, activité accrue, agression, vocalisation excessive, léthargique/non réactif?

<b>Tache blanchâtre</b> (pour les nouveau-nés uniquement)	Les petits n'ont-ils pas de tache blanchâtre?
<b>Comportement maternel</b>	Éléments indiquant un maternage déficient (cannibalisme, petits dispersés en cage et non récupérés, pertes importantes avant le sevrage, etc.)?
<b>Portée</b>	Taille de la portée; homogénéité de la portée

## Système d'évaluation du bien-être des poissons génétiquement modifiés (menhaden, poisson téléostéen)

Recommandations spécifiques à l'évaluation du bien-être des poissons:

La première évaluation du bien-être des lignées de poissons génétiquement modifiés doit être axée sur l'observation d'altérations visibles des poissons. Si de nouvelles connaissances scientifiques sur la perception de la douleur et les comportements liés à la douleur des poissons sont disponibles, elles devront être prises en considération dans toute future mise à jour de l'évaluation du bien-être.

Le présent document d'orientation s'applique à toutes les espèces de poissons téléostéens. Il convient de préciser le nom de l'espèce exacte de la lignée évaluée. Il est recommandé que l'évaluation du bien-être des poissons téléostéens soit réalisée à au moins à deux stades:

- 1. Stade larvaire, une fois autonome sur le plan alimentaire**
- 2. Adultes, animaux ayant atteint la maturité sexuelle**
- 3. Les animaux plus âgés devraient faire l'objet d'une évaluation lorsque des maladies sont susceptibles d'apparaître à un âge plus avancé.**

L'évaluation finale des poissons téléostéens génétiquement modifiés devrait se fonder sur les observations faites au moins à ces stades de développement.

Le moment à partir duquel les larves se nourrissent de manière autonome dépend de l'espèce de poisson [environ cinq jours après la fertilisation (jaf) pour le poisson-zèbre (*Danio rerio*) (à une température de l'eau de 28 °C), comme indiqué dans la décision d'exécution 2020/569/UE de la Commission, et douze jaf pour le médaka (*Oryzias latipes*)] et peut varier considérablement en fonction des conditions de reproduction (principalement de la température de l'eau). Le principe à suivre est d'utiliser le moment où l'intestin est ouvert de bout en bout *et* où le poisson va chercher activement de la nourriture.

Le moment où la maturité sexuelle est atteinte dépend également de l'espèce de poisson ainsi que des conditions d'hébergement. Pour le poisson-zèbre et le médaka, la maturité sexuelle peut être considérée comme étant atteinte après environ 12 à 16 semaines à une température de l'eau de 28 °C.

La survenance de toute modification résultant de la manipulation génétique peut dépendre des conditions d'hébergement spécifiques au sein d'une installation donnée. Par conséquent, les conditions d'hébergement (y compris l'alimentation) doivent être prises en compte dans l'évaluation du bien-être et doivent être documentées.

**Les principes ci-après devraient être pris en compte pour l'évaluation du bien-être des poissons téléostéens génétiquement modifiés:**

- L'évaluation repose exclusivement sur l'observation des animaux dans leur milieu d'hébergement (par exemple, boîte de Petri, aquarium).

- Pour l'évaluation des poissons adultes ayant atteint la maturité sexuelle, il n'est pas nécessaire d'utiliser les mêmes individus que ceux utilisés pour l'évaluation au stade larvaire, étant donné qu'il n'est généralement pas possible de marquer de manière permanente les larves.
- Toutes les modifications doivent être analysées à l'aune du fond de type sauvage spécifique et des conditions d'hébergement d'une installation donnée, qui doivent tous deux être documentés aux fins de l'évaluation finale du bien-être. Remarque: les modifications énumérées dans les deux tableaux ci-après ne sont censées se produire qu'occasionnellement (jusqu'à 1 %) chez des poissons de type sauvage, à supposer que ceux-ci soient détenus dans une installation bien entretenue conformément à l'annexe III de la directive 2010/63/UE. Ces chiffres peuvent varier d'un établissement à l'autre.
- Il convient d'utiliser des taux de mortalité appropriés des animaux de type sauvage pour évaluer la mortalité des poissons génétiquement modifiés au niveau de la population.

**Section B Modèle d'évaluation du bien-être pour les poissons**

Les observations s'articulent autour des six catégories ci-après. Il convient de noter que le développement des poissons varie fortement en fonction des espèces et des conditions d'hébergement (par exemple, la température de l'eau et l'alimentation). Les modifications observées doivent toujours être analysées à l'aune du fond de type sauvage spécifique et des conditions d'hébergement d'une installation donnée.

**Larves / Apparence / Fonctions de l'organisme / Comportements / Indicateurs spécifiques à la procédure / Observations libres**

Catégories de haut niveau	Domaines auxquels accorder une attention particulière lors de l'observation des animaux	Indicateurs spécifiques à suivre
Larves	<b>Avant l'alimentation autonome</b> Indiquer si des valeurs estimées sont fournies	Taille moyenne des pontes en nombre d'œufs (ou exemples).
		Temps écoulé entre le frai et l'alimentation autonome (si la température de l'eau diffère des conditions normales d'hébergement, la température exacte de l'eau doit être indiquée)
		Éclosion en pourcentage de tous les œufs d'une ponte, de préférence documentée à cinq jaf pour le poisson-zèbre.
		Taux de survie des larves au stade de l'autonomie sur le plan alimentaire (par exemple, pour le poisson-zèbre à cinq jaf, pour le médaka à douze jaf) en pourcentage de l'ensemble des œufs éclos.
		Étant donné que la survie des larves se stabilise à un stade ultérieur, le taux de survie en pourcentage de toutes les larves doit être noté à un deuxième moment avant la maturation sexuelle (par exemple, à 28 jaf pour le poisson-zèbre).
	<b>Au stade de l'alimentation autonome</b>	Morphologie; par exemple, développement arrêté/anormal, taille, peau, nageoires, toute forme de gonflement, flexion anormale, œdème cardiaque, vessie natatoire non ouverte
	Comportement et activité de nage; par exemple, nage persistante au fond de la cuve ou à proximité de la surface, position dans l'eau	

<b>Domaines auxquels accorder une attention particulière lorsqu'il s'agit d'observer des poissons téléostéens adultes ayant atteint la maturité sexuelle</b>		
<b>Apparence</b>	<b>État de l'organisme</b>	Variabilité de la longueur/taille nettement réduite/supérieure pour l'âge (estimation)
		Émacié
		Obèse/gonflé
		Forme modifiée, par exemple anomalies de la colonne vertébrale
		Nageoires modifiées ou manquantes (préciser lesquelles et comment)
		Opercules des branchies modifiés ou manquants
	<b>État des écailles et de la peau</b>	Modifications des écailles/de la peau
		Rougeurs de la peau
		Pigmentation plus claire/foncée
		Autres changements de couleur de la peau
Ulcères		
Protubérance/tumeur localisée		
<b>Fonction de l'organisme</b>	<b>Respiration</b>	Augmentation du taux operculaire
		Inspiration à la surface
	<b>Ration alimentaire</b>	Alimentation modifiée (préciser)
<b>Autres</b>	Veillez préciser.	
<b>Comportements</b>	<b>Nage</b>	Augmentation/diminution de l'activité (y compris sous stimulation)
		Nage en rond/tire-bouchon/spirale
		Frottement contre la paroi/le plancher de la cuve, «rebonds» contre le fond de la cuve
		Nage au fond de la cuve
		Nage à la surface
	<b>Interactions sociales</b>	Agressivité
		Perte de comportement de nage en banc, séparation du banc

	<b>Autres problèmes susceptibles de toucher la population</b>	Fertilité des mâles et femelles. Y compris le risque d'arrêt forcé de la ponte. Mortalité (ou mise à mort précoce due à des signes indésirables) avant la durée de vie prévue ou la durée de vie la plus longue
<b>Indicateurs spécifiques à la procédure</b>	Définis en fonction du projet concerné, de ses effets négatifs potentiels et des indicateurs escomptés connexes	
<b>Observations libres</b>	Un système d'évaluation du degré de gravité devrait toujours inclure un dispositif permettant de consigner toute observation d'incidences négatives inattendues sur le bien-être.	

***Éléments supplémentaires à prendre en considération pour l'évaluation du bien-être des formes larvaires***

L'évaluation des larves se fait exclusivement par observation de l'animal, en fonction de sa taille, soit par microscopie, soit dans une boîte de Petri ou dans une cuve. Un nombre représentatif de larves (et de pontes) doit être utilisé pour l'évaluation du bien-être. Afin de compléter l'évaluation du bien-être, il convient de tenir compte d'aspects spécifiques des larves avant qu'elles atteignent le stade de l'alimentation autonome.

***Éléments supplémentaires à prendre en considération pour l'évaluation du bien-être des animaux adultes ayant atteint la maturité sexuelle***

L'évaluation du poisson adulte ayant (de préférence) atteint la maturité sexuelle est effectuée en observant l'animal dans la cuve. Dans la mesure du possible, tous les poissons observés doivent être maintenus dans un seul groupe, car la séparation des poissons aux fins de l'évaluation entraînerait un stress supplémentaire.

D'une manière générale, si une évaluation séparée des deux sexes n'est pas jugée nécessaire, les deux sexes devraient être inclus dans l'évaluation. S'il est suggéré que les anomalies observées sont spécifiques au sexe, l'évaluation du bien-être des poissons adultes ayant atteint la maturité sexuelle doit être effectuée séparément pour les animaux mâles et femelles.

## Système d'évaluation du bien-être des porcs et porcs miniatures génétiquement modifiés

### Recommandations spécifiques à l'évaluation du bien-être des porcs et porcs miniatures génétiquement modifiés

L'évaluation du bien-être devrait notamment porter sur des animaux appartenant à des groupes d'âge représentatifs:

- peu après la naissance, vers le sevrage (4-5 semaines) et à nouveau après la maturité sexuelle (environ 4 à 6 mois) et à des moments supplémentaires jugés appropriés par un examen prospectif de l'incidence potentielle de la modification du gène, par exemple en cas d'apparition d'une maladie liée à l'âge;
- un minimum de 7 mâles et 7 femelles prélevés dans au moins deux portées (le nombre de descendants dans les portées de porcs miniatures et le nombre de reproducteurs génétiquement modifiés et d'animaux sont généralement nettement inférieurs à ceux des autres espèces).

**Section B Modèle pour une évaluation du bien-être des porcs et porcs miniatures**

**Apparence / Fonctions de l'organisme / Milieu / Comportements / Indicateurs spécifiques à la procédure / Observations libres**

Catégories de haut niveau	Domaines auxquels accorder une attention particulière lors de l'observation des animaux	Indicateurs spécifiques à suivre
<b>Apparence</b>	<b>État de l'organisme</b>	Déviations par rapport à la courbe de croissance
		Obèse ou de taille plus grande
		Mince ou de taille plus petite
		Écarts dans la note évaluant l'état de l'organisme
	<b>État du pelage et de la peau</b>	Déviation de la couleur de la peau
		Déviations de la texture cutanée
		Déviations de la qualité des poils (par exemple, pelage épais)
		Perte de poils ou alopecie
		Peau flasque, par exemple due à la déshydratation ou à la faim
		Lésions cutanées – gonflement; croûte; ulcère; blessure/plaie
		Dermatite ou eczéma
	<b>Sécrétions</b>	Oculaires; nasales; urogénitales ou diarrhée
	<b>Yeux</b>	Microphthalmie
		Gonflés ou fermés/semi-fermés
		Dommages/lésions oculaires (par exemple, ulcère cornéen ou signes de cécité)
	<b>Bouche</b>	Salivation
Malocclusion dentaire/Dents trop longues		
<b>Autres</b>	Malformations (par exemple, malformations squelettiques ou anomalies telles que l'hydrocéphalie)	
	Anomalies morphologiques, neurologiques ou musculo-squelettiques	
	Partie du corps gonflée (abdomen distendu, par exemple) ou tumeurs	
	<b>Respiration</b>	Accélération du rythme respiratoire (tachypnée)

<b>Fonctions de l'organisme</b>		Respiration profonde (hyperpnée)
		Respiration laborieuse (dyspnée, halètement)
		Respiration bruyante
	<b>Ration alimentaire</b>	Augmentation/diminution
	<b>Apport d'eau</b>	Augmentation/diminution
	<b>Température corporelle</b>	Augmentation/diminution; température corporelle mesurée, le cas échéant (par exemple, thermométrie, avec ou sans contact);
	<b>Sens</b>	Signes de troubles de la vue, de l'audition ou de l'équilibre
<b>Milieu</b>	<b>Environnement clos, y compris les litières, les matériaux de nidification, les éléments d'enrichissement</b>	Présence et consistance des excréments
		Miction excessive
		Présence de vomi ou de sang
		Si l'animal utilise des éléments d'enrichissement, par exemple des matériaux de nidification, des blocs à mâcher
<b>Comportements</b>	<b>Interactions sociales</b>	L'animal reproduit-il le répertoire complet des comportements appropriés de la souche, y compris les interactions sociales, l'enracinement, la marche, la course, le sommeil?
		S'isole ou reste à l'écart des autres animaux du groupe social
	<b>Comportements indésirables</b>	Comportement répétitif/stéréotypique
		Inactivité prolongée
		Comportements agressifs exacerbés à l'égard de l'homme ou d'autres animaux
	<b>Posture et mobilité</b>	Posture anormale (porcelets aux pattes écartées, par exemple)
		Démarche anormale; boiterie; absence de mouvement/léthargie/réticence à se déplacer en cas de stimulation
		Mouvements non coordonnés ou altérés, ou difficultés d'orientation
		Abdomen recroquevillé; tête inclinée
	<b>Autres</b>	Rigidité ou tremblements
		Crises/convulsions/spasmes/tressaillements
		Vocalisation, spontanée ou provoquée

		Mortalité (ou mise à mort précoce due à des signes indésirables) avant la durée de vie prévue ou la durée de vie la plus longue
<b>Indicateurs spécifiques à la procédure</b>	Définis en fonction du projet concerné, de ses effets négatifs potentiels et des indicateurs escomptés connexes	
<b>Observations libres</b>	Un système d'évaluation du degré de gravité devrait toujours inclure un dispositif permettant de noter toute observation d'incidences négatives inattendues sur le bien-être.	

***Éléments supplémentaires à prendre en considération pour l'évaluation du bien-être des nouveau-nés***

<b>CRITÈRES</b>	<b>CE À QUOI IL FAUT ÊTRE ATTENTIF</b>
<b>Couleur et aspect de la peau des nouveau-nés</b>	Les porcelets présentent-ils des signes de couleur anormale de la peau (anémie, mauvaise circulation, etc.)? Ont-ils une peau flasque (indication de déshydratation ou de famine)? Ont-ils un aspect «poilu» (indication de la difficulté de maintenir une température corporelle normale)?
<b>Activité des nouveau-nés</b>	Activité anormale? Les nouveau-nés sont-ils actifs et circulent-ils librement? Respirent-ils normalement? Leurs postures sont-elles anormales (porcelets aux pattes écartées, par exemple)?
<b>Interactions des nouveau-nés avec la truie et le comportement lié à l'allaitement</b>	Les nouveau-nés ont-ils reçu du colostrum? Sont-ils intéressés et capables de téter et semblent-ils avoir une consommation normale de lait? Restent-ils à l'écart de la truie ou de la source de chaleur? Y a-t-il des combats et des comportements agressifs près des mamelles? Présence d'éléments indiquant un maternage déficient?
<b>Portée</b>	La gestation a-t-elle été menée à son terme? La mise bas était-elle normale? D'éventuelles anomalies liées à la taille des portées, à l'homogénéité des portées ou au développement et à la croissance des porcelets sont-elles à constater?

## Système d'évaluation du bien-être des poulets génétiquement modifiés

Recommandations spécifiques à l'évaluation du bien-être des poulets:

Il est important d'inclure des animaux appartenant à des groupes d'âge représentatifs.

- Tenir compte des taux de réussite de l'éclosion
- Peu de temps après l'éclosion (généralement à partir de l'incubateur) et autres moments appropriés\*, adulte, vieillissant ou âge maximal de conservation
- Au moins 7 mâles et 7 femelles prélevés dans au moins deux couvées
- Dans la mesure du possible, toujours comparer avec des animaux non GM similaires.

\* et à des moments supplémentaires jugés appropriés par un examen prospectif de l'incidence potentielle de la modification du gène, par exemple en cas d'apparition d'une maladie liée à l'âge.

Il est important de savoir si l'oiseau est une poule pondeuse ou un poulet de chair, car cela aura une incidence sur l'alimentation et le phénotype et peut effectivement nécessiter des différences environnementales et des changements alimentaires en fonction de ces facteurs.

**Section B Modèle d'évaluation du bien-être pour les poulets**

**Apparence / Fonctions de l'organisme / Milieu / Comportements / Indicateurs spécifiques à la procédure / Observations libres**

Catégories de haut niveau	Domaines auxquels accorder une attention particulière lors de l'observation des animaux	Indicateurs spécifiques à suivre
<b>Apparence</b>	<b>État de l'organisme / Confirmation / Croissance</b>	Malformations, développement anormal, malformations squelettiques, pattes écartées
		Déviations par rapport à la croissance et la taille prévue
		État de l'organisme – varie selon qu'il s'agit de poules pondeuses ou de poulets de chair
		Perte/gain de poids
	<b>État des plumes et de la peau</b>	Développement anormal des plumes
		Mauvais état des plumes/aspect ébouriffé/sale
		Zones de perte de plumes, picage de plumes plus important que prévu
		Déshydratation – pli cutané persistant
		Lésions cutanées – fragilité/gonflement; croûte; ulcère; blessure/plaie
	<b>Sécrétions</b>	Oculaires; nasales; évacuation (cloaque)
	<b>Yeux</b>	Enfoncés ou «ternes»
		Fermés/semi-fermés/gonflés
		Dommages/lésions oculaires (par exemple, ulcère cornéen)
	<b>Bec / appareil digestif</b>	Problèmes liés au jabot, tels que le gonflement du jabot
		Bec, crête ou caroncule déformés.
<b>Autres</b>	Coloration et conformation de la caroncule et de la crête – pâle/rouge/cyanotique; ferme ou souple	
	Partie du corps gonflée, par exemple abdomen distendu	
<b>Fonctions de l'organisme</b>	<b>Respiration</b>	Accélération du rythme respiratoire (tachypnée)
		Respiration profonde (hyperpnée)

		Respiration laborieuse (dyspnée, halètement)
		Respiration bruyante
	<b>Consommation de nourriture/d'eau</b>	Augmentation/diminution Capacité normale à trouver de la nourriture et de l'eau à l'éclosion; besoin d'assistance ou d'être gardé en compagnie de témoins
	<b>Température corporelle</b>	Augmentation/diminution; température corporelle mesurée, le cas échéant (par exemple, thermométrie, avec ou sans contact); couleur des extrémités
	<b>Sens</b>	Signes de troubles de la vue, de l'audition ou de l'équilibre
	<b>Reproduction</b>	Taux anormal d'embryons viables lors du mirage (inférieur au taux prévu de 90 %) Faible taux d'éclosion en raison de l'incapacité à briser la coquille des œufs (animaux coincés en coquille) Performance de ponte des poules, âge de ponte, taux de production d'œufs au cours de la période de ponte, malformations des œufs, consistance de la coquille, détérioration des œufs.
<b>Milieu</b>	<b>Environnement clos, y compris les litières, les matériaux de nidification, les éléments d'enrichissement</b>	Présence et consistance des excréments
		Salissures excessives/inhabituelles du substrat
		Si l'animal utilise des éléments d'enrichissement, par exemple bain de sable, perche
<b>Comportements</b>	<b>Interactions sociales</b>	L'animal reproduit-il le répertoire complet des comportements appropriés de la souche, y compris le lissage, la marche, la course, le grattage, le bain de poussière, la perche, le vol court, la recherche de nourriture?
		Activité inhabituelle, telle que l'hyperactivité
		Les déviations par rapport à un tempérament normal –
		S'isole ou reste à l'écart des autres oiseaux du groupe social.
	<b>Comportements indésirables</b>	Comportement craintif ou agressif lors d'interactions avec d'autres oiseaux; comportement anxieux (par exemple, réaction de fuite marquée, tendance à se cacher)

		Vocalisation accrue lors de la manipulation
		Comportement répétitif/stéréotypique
		Picage de plumes
		Inactivité prolongée [pouvant indiquer un stress chronique ou une dépression (anhédonie) et/ou une maladie/douleur], en particulier si elle est liée à une posture recroquevillée et/ou à des plumes ébouriffées ou négligées.
		Comportements agressifs exacerbés à l'égard de l'homme ou d'autres animaux
	<b>Posture et mobilité</b>	Posture anormale, recroquevillée
		Difficultés d'orientation
		Démarche anormale; boiterie; absence de mouvement/léthargie/réticence à se déplacer en cas de stimulation
	<b>Autres</b>	Tremblements
		Rigidité
		Crises/convulsions/spasmes/tressaillements
		Vocalisation; spontanée ou provoquée
		Mortalité (ou mise à mort précoce due à des signes indésirables) avant la durée de vie prévue ou la durée de vie la plus longue
<b>Indicateurs spécifiques à la procédure</b>	Définis en fonction du projet concerné, de ses effets négatifs potentiels et des indicateurs escomptés connexes.	
<b>Observations libres</b>	Un système d'évaluation du degré de gravité devrait toujours inclure un dispositif permettant de noter toute observation d'incidences négatives inattendues sur le bien-être.	

## Quatrième partie – Transmission d’informations sur le bien-être des animaux génétiquement modifiés

### 1. Principes fondamentaux

Lorsque des animaux génétiquement modifiés sont transférés au sein des institutions ou entre celles-ci, il est important que des informations spécifiques sur leurs besoins en matière de bien-être soient transmises en même temps que les animaux. Ces informations permettront à toute personne prenant soin ou utilisant les animaux de comprendre les caractéristiques spécifiques des animaux (ou des souches, ou lignées) qu’ils reçoivent, ainsi que les éventuelles exigences particulières en ce qui concerne leur bien-être, afin de pouvoir appliquer immédiatement des mesures de raffinement.

Ces informations peuvent être transférées sous différents formats: document papier, fichier électronique ou base de données. L’essentiel est de fournir des informations adaptées, utiles et facilement accessibles pour toute personne s’occupant d’un animal GM en tout lieu, de sorte que chaque animal (ou lot d’animaux) reçoive des soins constants tout au long de sa vie.

Quelles informations devraient être transmises avec les animaux?

En plus de toutes les données pertinentes sur la génération, la reproduction, la nomenclature et le fond génétique (**partie A de l’évaluation du bien-être**), il convient d’inclure dans les documents de transfert une description claire du phénotype et de toute autre caractéristique observée lors de l’évaluation du bien-être (**partie B de l’évaluation du bien-être**).

Lors du transfert d’animaux provenant de lignées non dommageables, il est particulièrement important que des informations sur les conditions dans lesquelles la classification initiale a été effectuée soient communiquées, par exemple en ce qui concerne l’état de santé ou les conditions environnementales, étant donné que ces changements peuvent influencer les conséquences de la modification génétique sur le bien-être de l’animal et donc entraîner une reclassification de la lignée non dommageable en lignée dommageable.

Afin de favoriser des pratiques appropriées en matière d’hébergement, de soins et de suivi, il est en outre essentiel que les informations sur les éventuels problèmes de bien-être liés au phénotype, ainsi que les exigences correspondantes en matière de soins et d’élevage, soient documentées, accompagnées d’éventuelles stratégies de raffinement (**partie C – Exigences en matière de soins et d’élevage**) et communiquées en même temps que le transfert d’animaux.

Les informations ci-après doivent être incluses pour tout génotype susceptible d’apparaître (hétérozygotes et homozygotes) à la suite du transfert des animaux vers un nouvel environnement.

Des informations pertinentes doivent être fournies sur les éléments suivants:

- **phénotypes** – si les animaux ont été observés en cage ou en bac – préciser le stade du développement/l’âge des animaux concernés;

- **soins aux animaux** – problématiques liées à l'élevage ayant une incidence sur la santé de l'animal et les éventuels soins particuliers à apporter aux animaux (par exemple, compléments, enrichissement, etc.);
- **stérilité** – problèmes de fécondité, de portée ou d'élevage;
- **détails de la souche** – nomenclature, fond génétique, informations sur le génotype.

## 2. Section C – Modèle de document de transfert pour les exigences en matière de soins et d'élevage applicables aux animaux génétiquement modifiés

Section C – Exigences en matière de soins et d'élevage						
<p><b>Brève explication du phénotype, y compris en ce qui concerne les mesures correctives et les points limites</b></p> <p>Inclure les anomalies phénotypiques et les caractères observables ou qui peuvent se produire, en précisant l'âge d'occurrence [par exemple, peu de temps après la naissance/l'éclosion, lors du sevrage, au stade de l'alimentation autonome ou pendant la maturation sexuelle, à l'âge adulte ou pendant la reproduction (absence de développement des œufs, avortements, fœtus anormaux, etc.)].</p>						
	Âge	Type de signes	Incidences potentielles sur le bien-être	Possibilités de traitement, d'interventions et de stratégies de raffinement	Hébergement ou soins spécifiques	Points limites adaptés
<p><b>Signes cliniques</b></p> <p>Y compris l'apparence, les fonctions de l'organisme et le suivi du milieu</p>						

<b>Signes comportementaux</b>						
<b>Performances de reproduction, notamment la viabilité des petits/descendants</b>						
<b>Décès prématurés</b>						

## Cinquième partie – Déclaration d’animaux génétiquement modifiés

### 1. Cadre juridique général

Les obligations générales en matière d’établissement de rapports sont énoncées à l’article 54 de la directive. Les exigences détaillées sont énoncées dans la décision d’exécution (UE) 2020/569 de la Commission.

La directive contient deux types d’obligations en matière d’établissement de rapports concernant les animaux GM:

- 1) les rapports statistiques annuels qui comprennent des données statistiques sur les utilisations d’animaux, y compris sur les activités de création et de conservation de lignées d’animaux GM. Les activités qui relèvent de la définition d’une «procédure» doivent faire l’objet d’une autorisation de projet, et les animaux utilisés dans le cadre des projets entrent en général dans le champ des obligations de déclaration annuelle dans les données statistiques.

Les exigences détaillées figurent à l’annexe III de la décision d’exécution (UE) 2020/569 de la Commission;

- 2) en outre, une fois tous les cinq ans, les États membres sont tenus de recueillir des informations sur la mise en œuvre de la directive. Cette obligation porte sur deux catégories de données spécifiques provenant des éleveurs et des utilisateurs d’animaux GM relatives à la création et à la conservation d’animaux GM pour la dernière année du cycle quinquennal d’établissement de rapports:
  - tous les autres animaux qui n’ont pas été pris en compte dans les rapports statistiques annuels, y compris ceux résultant d’activités de création et de maintien de lignées GM (animaux élevés, mis à mort et non utilisés), et
  - les informations représentatives sur les méthodes de prélèvement de tissus à des fins de caractérisation génétique (génotypage) – ces animaux peuvent avoir été inclus ou non dans les rapports statistiques annuels en fonction du type de méthode de prélèvement de tissus utilisé (voir page 70).

Les exigences détaillées figurent à l’annexe II de la décision d’exécution (UE) 2020/569 de la Commission.

## **2. Diagramme des exigences en matière de rapports statistiques et de rapports sur la mise en œuvre pour les activités de création, de conservation et d'utilisation d'animaux GM**

Le diagramme ci-dessous donne une vue d'ensemble des exigences en matière de rapports statistiques annuels (encadrés bleu foncé) et de rapports quinquennaux sur la mise en œuvre (encadrés vert clair).

Le diagramme peut être téléchargé sous forme d'affiche à l'adresse suivante:

[https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pubs\\_posters\\_en.htm](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_posters_en.htm)

<p><b>Statistiques annuelles:</b></p> <p>les animaux utilisés à des fins de <b>création</b> (y compris les parents) <b>sont</b> déclarés dans les statistiques annuelles dans la catégorie <b>finalité recherche fondamentale/appliquée</b> pour laquelle la lignée est créée</p> <p><b>Seule exception:</b> les descendants de <b>type sauvage</b> ne sont pas déclarés dans les statistiques annuelles.</p>	<p><b>Rapport sur la mise en œuvre:</b></p> <p>une fois tous les cinq ans, au cours de la dernière année du cycle d'établissement de rapports sur la mise en œuvre: les prochains rapports couvrent les années 2022, 2027 et 2032</p> <p>Animaux utilisés à des fins de <b>création:</b> n'inclure que les <b>descendants de type sauvage non GM</b> [s'ils ne sont pas utilisés (et ne sont donc pas déclarés par ailleurs) dans d'autres procédures]</p>
<p><b>Évaluation du bien-être</b> – avec décision qui en découle sur la classification de la lignée</p>	

**PHÉNOTYPE NON DOMMAGEABLE**

**PHÉNOTYPE DOMMAGEABLE**

**Méthode de prélèvement de tissus aux fins du génotypage:**

prélèvement (non invasif) de tissus **ne dépassant pas** le seuil  
 prélèvement de tissus **dépassant** le seuil

<u>Autorisation de projet non exigée</u>	<u>Autorisation de projet exigée</u>	<u>Autorisation de projet exigée</u>
<p><b>Rapport sur la mise en œuvre:</b></p> <p>Tous les animaux <u>non utilisés</u> qui ont été mis à mort et qui <b>n'ont pas fait l'objet d'un génotypage</b> réalisé à l'aide d'une méthode invasive.</p>	<p><b>Statistiques annuelles dans la catégorie «Maintenance de colonies...»:</b></p> <p>Tous les animaux <u>non utilisés</u> qui ont été mis à mort <u>et</u> qui ont fait l'objet d'un génotypage réalisé à l'aide d'une méthode invasive (non appliquée à des fins de marquage)</p>	<p><b>Statistiques annuelles dans la catégorie «Maintenance de colonies...»:</b></p> <p>Tous les animaux <u>non utilisés</u> qui ont été mis à mort <u>et</u> qui <b>avaient présenté un phénotype dommageable et/ou avaient fait l'objet d'un génotypage</b> réalisé à l'aide d'une méthode invasive (non appliquée à des fins de marquage)</p>
<p><b>Rapport sur la mise en œuvre:</b></p> <p>Tous les animaux <u>non utilisés</u> qui ont été mis à mort <u>sans</u> avoir présenté de phénotype dommageable <u>et qui n'ont pas</u> fait l'objet d'un génotypage réalisé à l'aide d'une méthode invasive</p>	<p><b>Rapport sur la mise en œuvre:</b></p> <p>Tous les animaux <u>non utilisés</u> qui ont été mis à mort <u>sans</u> avoir présenté de phénotype dommageable <u>et qui n'ont pas</u> fait l'objet d'un génotypage réalisé à l'aide d'une méthode invasive</p>	
<p>Animaux qui ne sont pas mis à mort et qui continuent d'être utilisés dans des procédures</p>		
<p><b><u>Autorisation de projet exigée</u></b></p>		
<p><b>Statistiques annuelles:</b> Tous les animaux utilisés dans les procédures sont déclarés dans les statistiques annuelles à l'issue de la procédure et <b>aux fins pour lesquelles cette procédure a été effectuée.</b></p>		

### 3.1. Rapports statistiques annuels

#### Exigences légales relatives aux animaux GM et obligations de saisie annuelle de données statistiques

L'annexe III de la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission prévoit ce qui suit:

- partie A: les catégories de données à utiliser;
- partie B: instructions générales et instructions pour les catégories de données détaillées.

Aux fins du rapport statistique annuel, les animaux ne sont déclarés qu'**une seule fois** à la fin d'une procédure – généralement par le titulaire du projet qui achève l'«utilisation». Aux fins du rapport statistique, il est important de faire la distinction entre «utilisation», «poursuite de l'utilisation» et «réutilisation» (pour plus d'informations, voir le [document de travail sur certains articles spécifiques de la directive 2010/63/UE](#)<sup>9</sup>).

#### Déclaration des animaux utilisés pour créer des lignées GM

Toutes les lignées GM sont commandées à des fins scientifiques particulières. Les procédures relatives à la création de nouvelles lignées GM doivent être déclarées par rapport au domaine de recherche spécifique pour lequel la lignée est créée. Par conséquent, des discussions et des échanges de documentation entre ceux qui demandent la lignée et ceux qui créent de nouvelles lignées doivent avoir lieu afin de garantir l'exactitude des rapports établis par le chef de projet.

- On entend par «création» le développement délibéré/intentionnel d'une nouvelle lignée GM (par exemple, insertion/suppression/édition génétique, mutagenèse chimique ou autre manipulation d'un gamète ou d'un embryon, ou croisement de deux lignées préexistantes).

Comme indiqué dans la partie 1, section 3, des présentes orientations, la création d'une nouvelle lignée GM est en principe considérée comme une procédure. Les animaux utilisés à des fins de création sont déclarés dans les statistiques annuelles, à l'exception des descendants qui ont fait l'objet d'un génotypage réalisé à l'aide de méthodes non invasives et qui se révèlent être de type sauvage, c'est-à-dire qui ne sont pas porteurs de la mutation génétique. Ces animaux de type sauvage ne seront déclarés que dans le rapport quinquennal sur la mise en œuvre (voir page 65).

À titre d'exception, l'obligation d'obtenir une autorisation de projet ne s'applique pas aux projets de croisement/rétrocroisement de **deux lignées dont le phénotype est non dommageable** dans les cas où l'on peut **raisonnablement s'attendre** à ce que la nouvelle lignée ne présente **pas** non plus de phénotype dommageable. Par conséquent, ces animaux ne sont pas mentionnés dans les rapports statistiques annuels, **sauf** si des méthodes de génotypage invasives ont été utilisées.

Lors de la déclaration des animaux dans le rapport statistique annuel, il est important d'examiner séparément chacun des parents et les descendants, étant donné que chacun d'entre

---

<sup>9</sup> [https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pdf/Consensus\\_document.pdf](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Consensus_document.pdf)

eux peut être déclaré différemment en fonction, par exemple, du génotype et du phénotype démontrés, ainsi que du sort prévu des animaux (voir tableau ci-dessous).

#### Déclaration des animaux utilisés pour conserver des lignées GM

Une fois la lignée établie, à l'issue de l'évaluation du bien-être et de la détermination du caractère (non) dommageable des phénotypes et des classes de gravité (y compris la prise en compte des hétérozygotes et des homozygotes), les rapports devraient relever de la catégorie «Maintenance de colonies d'animaux génétiquement modifiés de lignées établies, non utilisés dans d'autres procédures», à moins que les animaux ne soient transférés en vue de la poursuite de l'utilisation dans des procédures scientifiques exigeant le génotype concerné.

Les animaux d'une lignée classée comme **non dommageable** seront déclarés dans le rapport statistique annuel lorsque leur génotypage a été réalisé à l'aide de méthodes invasives et que l'animal est mis à mort, ainsi que lorsqu'il est détenu vivant et présente un génotype **non prévu**. Ces cas sont déclarés en tant que première utilisation. Les animaux qui présentent le **génotype prévu** et qui continuent d'être utilisés dans des procédures scientifiques exigeant que le génotype ne soit déclaré qu'à la fin de toute la procédure sont déclarés en tant que poursuite de l'utilisation.

Les animaux issus d'une lignée établie répertoriée comme **dommageable** feront l'objet d'une déclaration dans les statistiques annuelles. Il s'agit donc des animaux qui expriment un phénotype dommageable et/ou de ceux qui ont été soumis à des méthodes de génotypage invasives et mis à mort cette année-là sans avoir été utilisés par la suite dans le cadre d'une procédure scientifique.

Des informations détaillées sur les exigences en matière d'établissement de rapports figurent dans le tableau ci-dessous.

#### Déclaration des animaux circulant entre procédures, projets, établissements et/ou États membres

Lorsque des animaux passent d'un projet à l'autre et/ou d'un établissement à l'autre (à l'intérieur d'un État membre ou d'un État membre à un autre), afin de permettre une déclaration précise en fin de vie/de procédure («utilisation»), des informations devraient être fournies avec les animaux lors du transfert afin d'indiquer si les animaux

- sont des animaux qui n'ont subi aucune procédure dans le premier établissement;
  - à signaler par le destinataire si l'animal est utilisé dans le cadre d'une procédure scientifique, au terme de cette procédure;
  - [remarque: les animaux n'ayant fait l'objet d'aucune procédure dans l'établissement destinataire ne sont pas déclarés dans les statistiques annuelles, mais ils doivent être déclarés par l'établissement dans lequel ils sont mis à mort s'ils sont mis à mort au cours de l'année d'enregistrement du rapport quinquennal sur la mise en œuvre – voir section 3.2];
- sont concernés par la poursuite de l'utilisation (par exemple, si les animaux ont été génotypés à l'aide d'une méthode invasive pour confirmer qu'ils présentaient le

génotype approprié et sont transférés pour être utilisés dans le cadre d'une procédure scientifique exigeant ce génotype);

- à déclarer par le destinataire à la fin de la procédure;
- ont subi une «utilisation» (par exemple, si les animaux ont été génotypés à l'aide d'une méthode invasive permettant de déterminer que l'animal n'est pas du génotype prévu) et sont transférés en vue de leur réutilisation;
  - à déclarer à la fois par le premier utilisateur autorisé ayant procédé au génotypage des animaux au titre d'une première utilisation et par le destinataire à la fin de la réutilisation.

Les deux tableaux ci-dessous énumèrent les procédures types dans le cadre des activités de conservation de lignées GM et fournissent un schéma de décision permettant de déterminer si l'animal doit ou non être déclaré dans les statistiques annuelles sous la rubrique conservation.

1. Le premier tableau présente les animaux élevés à partir d'une lignée GM établie présentant un **phénotype non dommageable**.
2. Le deuxième tableau présente les animaux élevés à partir d'une lignée GM établie présentant un **phénotype dommageable**.

**1. ANIMAUX PROVENANT DE LA CONSERVATION D'UNE LIGNÉE EXISTANTE PRÉSENTANT UN PHÉNOTYPE NON DOMMAGEABLE**

Quel est le génotype de l'animal?	L'animal a-t-il souffert d'effets néfastes dus au génotype?	L'animal a-t-il été génotypé à l'aide d'une méthode invasive de prélèvement de tissus non appliquée à des fins d'identification? <sup>10)</sup>	Le génotype correspond-il au génotype prévu?	L'animal a-t-il fait l'objet d'autres procédures que la conservation ou le prélèvement des tissus? <sup>11)</sup>	L'animal est-il mis à mort au cours de l'année de référence sans avoir été utilisé dans d'autres procédures?	L'animal doit-il être déclaré dans les statistiques annuelles par le titulaire du projet (de l'établissement) de conservation d'une lignée GM?	Remarques	Déclaration de la gravité réelle
Non génétiquement modifié	Non	Non	Non exigé	Non	Oui	NON	Déclaré une fois tous les cinq ans dans le cadre du rapport sur la mise en œuvre	Non exigé
Non génétiquement modifié	Non	Oui	Non exigé	Non	Oui	OUI	Bien que les informations sur le degré de gravité du prélèvement de tissus pris isolément ne soient requises que pour l'année précédant le rapport quinquennal sur la mise en œuvre, il est recommandé d'indiquer la méthode de prélèvement des tissus utilisée ainsi que le degré de gravité correspondant afin de faciliter l'élaboration du rapport quinquennal sur la mise en œuvre.	Degré de gravité le plus élevé atteint dans le cadre du prélèvement de tissus
Génétiquement modifié	Non	Non	Non pertinent	Non	Oui	NON	<b>Phénotype non dommageable</b> – Déclaré une fois seulement tous les cinq ans dans le cadre du rapport sur la mise en œuvre	Non exigé
Génétiquement modifié	De manière inattendue Oui	Non	Non pertinent	Non	Oui	NON	Si plusieurs animaux subissent des effets néfastes, il convient de procéder à une nouvelle évaluation du bien-être animal et d'envisager, le cas échéant, la reclassification de la lignée non dommageable en lignée dommageable.	Non exigé

<sup>10)</sup> Il s'agit de toutes les méthodes invasives de prélèvement de tissus pour lesquelles le tissu n'est pas obtenu lors du marquage de l'animal.

<sup>11)</sup> Dans le cas rare où le transfert d'embryons est uniquement requis pour retirer le ou les organismes commensaux d'une colonie reproductrice (c'est-à-dire non pas pour améliorer la santé ou le bien-être de la colonie, mais pour des raisons scientifiques), les procédures concernées (par exemple, transfert d'embryons et superovulation, si nécessaire) devraient être incluses dans les statistiques annuelles, la gravité enregistrée étant le degré de gravité le plus élevé résultant de ladite procédure.

							En cas de reclassification en lignée dommageable, une autorisation de projet sera requise pour les activités de conservation de la lignée.  -  Déclaré une fois tous les cinq ans dans le cadre du rapport sur la mise en œuvre	
Génétiquement modifié	De manière inattendue Oui	Oui	Non pertinent	Non	Oui	OUI	Si plusieurs animaux subissent des effets néfastes, il convient de procéder à une nouvelle évaluation du bien-être animal et d'envisager, le cas échéant, la reclassification de la lignée non dommageable en lignée dommageable.  En cas de reclassification en lignée dommageable, une autorisation de projet sera requise pour les activités de conservation de la lignée.	
Génétiquement modifié	Non	Oui	Non pertinent	Non	Oui	OUI	Il est recommandé de consigner par écrit la méthode de prélèvement des tissus utilisée ainsi que le degré de gravité correspondant afin de faciliter l'élaboration du rapport quinquennal sur la mise en œuvre qui sera exigé en plus des statistiques annuelles.	Degré de gravité le plus élevé atteint dans le cadre du prélèvement de tissus
Génétiquement modifié	Non	Oui	Oui	Non	Non	NON	Le prélèvement invasif de tissus (lorsque le <b>phénotype attendu est confirmé</b> et que l'animal n'est pas mis à mort) constitue la première partie d'une <b>poursuite de l'utilisation</b> ; <u>l'utilisateur final enregistrera l'animal dans les statistiques annuelles</u> une fois l'utilisation finale achevée.	Le degré de gravité du prélèvement de tissus doit être communiqué à l'utilisateur final afin d'être pris en compte dans le degré de gravité réel final communiqué.
Génétiquement modifié	Non	Oui	Génotype inapproprié	Non	Non	OUI	Le prélèvement invasif de tissus (lorsque le <b>phénotype attendu n'est pas confirmé</b> et que l'animal n'est pas mis à mort) est considéré comme la <b>première utilisation</b> de l'animal; <b>toute utilisation ultérieure sera considérée comme une réutilisation</b> .  Il est recommandé de consigner par écrit la méthode de prélèvement des tissus utilisée ainsi que le degré de gravité correspondant afin de faciliter l'élaboration du rapport quinquennal sur la mise en œuvre.	Degré de gravité le plus élevé atteint dans le cadre du prélèvement de tissus

**2. ANIMAUX PROVENANT DE LA CONSERVATION D'UNE LIGNÉE EXISTANTE PRÉSENTANT UN PHÉNOTYPE DOMMAGEABLE**

Quel est le génotype de l'animal?	L'animal a-t-il souffert d'effets néfastes dus au génotype?	L'animal a-t-il été génotypé à l'aide d'une méthode invasive de prélèvement de tissus? <sup>12)</sup>	Le génotype correspond-il au génotype prévu?	L'animal a-t-il fait l'objet d'autres procédures que la conservation ou le prélèvement des tissus? <sup>13)</sup>	L'animal est-il mis à mort au cours de l'année de référence sans avoir été utilisé dans d'autres procédures?	L'animal doit-il être déclaré dans les statistiques annuelles par le titulaire du projet (de l'établissement) de conservation d'une lignée GM?	Remarques	Déclaration de la gravité réelle
Non génétiquement modifié	Non	Non	Non nécessaire	Non	Oui	NON	Déclaré une fois tous les cinq ans dans le cadre du rapport sur la mise en œuvre	s.o.
Non génétiquement modifié	Non	Oui	Non nécessaire	Non	Oui	OUI	Il est recommandé d'indiquer la méthode de prélèvement des tissus utilisée ainsi que le degré de gravité correspondant afin de faciliter l'élaboration du rapport quinquennal sur la mise en œuvre.	Degré de gravité le plus élevé atteint dans le cadre du prélèvement de tissus
Génétiquement modifié	Non	Non	Non pertinent	Non	Oui	NON	Déclaré une fois tous les cinq ans dans le cadre du rapport sur la mise en œuvre	s.o.
Génétiquement modifié	Oui	Non	Non pertinent	Non	Oui	OUI		Degré de gravité le plus élevé atteint en raison des effets néfastes dus au génotype
Génétiquement modifié	Non	Oui	Non pertinent	Non	Oui	OUI	Il est recommandé d'indiquer la méthode de prélèvement des tissus utilisée ainsi que le degré de gravité correspondant afin de faciliter l'élaboration du rapport quinquennal sur la mise en œuvre.	Degré de gravité le plus élevé atteint dans le cadre du prélèvement de tissus
Génétiquement modifié	Oui	Oui	Non pertinent	Non	Oui	OUI	Il est recommandé d'indiquer la méthode de prélèvement des tissus utilisée ainsi que le degré de gravité correspondant afin de faciliter	Degré de gravité le plus élevé atteint compte tenu à la fois des effets

<sup>12</sup> Il s'agit de toutes les méthodes invasives de prélèvement de tissus pour lesquelles le tissu n'est pas obtenu lors du marquage de l'animal.

<sup>13</sup> Dans le cas rare où le transfert d'embryons est uniquement requis pour retirer le ou les organismes commensaux d'une colonie reproductrice (c'est-à-dire non pas pour améliorer la santé ou le bien-être de la colonie, mais pour des raisons scientifiques), les procédures concernées (par exemple, transfert d'embryons et superovulation, si nécessaire) devraient être incluses dans les statistiques annuelles, la gravité enregistrée étant le degré de gravité le plus élevé résultant de ladite procédure.

							l'élaboration du rapport quinquennal sur la mise en œuvre.	néfastes dus au génotype et des effets néfastes du prélèvement de tissus
Génétiquement modifié	Non	Oui	Oui	Non	Non	<b>NON</b>	L'animal n'est pas mis à mort, mais a été soumis à un prélèvement invasif de tissus qui constitue la <b>première partie d'une poursuite de l'utilisation</b> ; <u>l'utilisateur final enregistrera l'animal dans les statistiques annuelles une fois l'utilisation achevée.</u>	L'animal peut avoir subi/ne pas avoir subi d'effets indésirables du fait du génotype. Le degré de gravité le plus élevé atteint, compte tenu à la fois des effets liés au génotype et ceux liés au prélèvement de tissus, devrait être communiqué à l'utilisateur final afin d'être pris en compte dans le degré de gravité réel final communiqué.
Génétiquement modifié	Oui	Oui	Oui	Non	Non	<b>NON</b>	L'animal n'est pas mis à mort, mais a été soumis à un prélèvement invasif de tissus qui constitue la <b>première partie d'une poursuite de l'utilisation</b> ; <u>l'utilisateur final enregistrera l'animal dans les statistiques annuelles une fois l'utilisation achevée.</u>	L'animal peut avoir subi/ne pas avoir subi d'effets indésirables du fait du génotype. Le degré de gravité le plus élevé atteint, compte tenu à la fois des effets liés au génotype et ceux liés au prélèvement de tissus, devrait être communiqué à l'utilisateur final afin d'être pris en compte dans le degré de gravité réel final communiqué.
Génétiquement modifié	Non	Oui	Génotype inapproprié	Non	Non	<b>OUI</b>	Le prélèvement invasif de tissus (lorsque le <b>phénotype attendu</b> n'est pas confirmé et que l'animal n'est pas mis à mort mais est maintenu en vie pour être utilisé dans le cadre d'une autre étude nécessitant ce génotype, ou d'une étude dans laquelle le génotype n'est pas important) est considéré comme la <b>première utilisation</b> de l'animal; <b>toute utilisation ultérieure sera considérée comme une réutilisation.</b>  Il est recommandé d'indiquer la méthode de prélèvement des tissus utilisée ainsi que le degré de gravité correspondant afin de faciliter l'élaboration du rapport quinquennal sur la mise en œuvre.	Degré de gravité le plus élevé atteint dans le cadre du prélèvement de tissus

## 3.2. Rapport quinquennal sur la mise en œuvre

### Exigences légales relatives aux animaux GM et aux rapports des États membres sur la mise en œuvre

L'annexe II de la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission exige la présentation d'un rapport quinquennal dans deux domaines distincts concernant les animaux GM, à savoir:

- les animaux élevés, mis à mort et non utilisés, qui sont issus soit d'une activité de création d'une lignée GM, soit d'une activité de conservation d'une telle lignée;
- les animaux ayant subi un prélèvement de tissus, quelle que soit la méthode utilisée pour obtenir le tissu.

Les exigences légales détaillées figurent à l'annexe II, parties C.2 et D.3.1, de la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission.

#### Animaux élevés, mis à mort et non utilisés

Une fois tous les cinq ans, la directive exige un décompte exact de tous les animaux requis à l'appui de la recherche et des essais dans l'UE. Une partie de ce décompte est réalisée au moyen de données statistiques annuelles pour l'année en question, qui comprennent tous les animaux utilisés dans des procédures, tandis que l'autre partie permettant de déterminer le nombre total d'animaux est réalisée une fois tous les cinq ans et prend en compte tous les autres animaux élevés, mis à mort et non utilisés dans des procédures. Cette catégorie couvre à la fois les animaux classiques et les animaux issus d'activités de création et de conservation de lignées GM.

Contrairement aux données de 2017, les rapports à venir exigeront que les animaux mis à mort pour obtenir des organes/tissus soient comptabilisés séparément.

Il est important de noter que les informations fournies pour cette catégorie de données sont communiquées non seulement par les **utilisateurs, mais aussi par les éleveurs d'animaux**.

Lors de la déclaration d'animaux issus d'activités de création et d'élevage de lignées GM aux fins du rapport sur la mise en œuvre, il est important d'examiner séparément chacun des parents et les descendants, car tous sont susceptibles d'être déclarés différemment en fonction du génotype et du phénotype démontrés.

Dans le cas d'une activité d'élevage d'une lignée GM, à moins qu'il n'ait été confirmé (par exemple par génotypage ou observation de la couleur du pelage) que l'animal n'est pas GM, celui-ci doit être déclaré en tant qu'animal GM.

Les États membres utilisent différentes méthodes pour collecter ces données. Dans un souci de clarté pour l'éleveur et la communauté des utilisateurs, certains États membres ont choisi de collecter ces données chaque année.

La Commission européenne a créé un outil optionnel pour les aider à collecter ces données avec précision à l'aide d'un modèle Excel («User/breeder data template for Member State Implementation Report»), enregistrement de type IR2). Cet outil peut être utilisé pour enregistrer des données annuelles.

Les exigences en matière d'établissement de rapports sont détaillées dans le tableau de la page 68. Toutefois, étant donné que les outils de déclaration peuvent varier d'un pays à l'autre, le tableau ne fait référence qu'aux outils fournis par la Commission.

### **Recommandations:**

- Les États membres devraient veiller à ce que les autorités compétentes et la communauté scientifique aient connaissance et disposent des outils appropriés et à jour pour la collecte de données sur les animaux élevés, mis à mort et non utilisés avant le début de la cinquième année du cycle quinquennal d'établissement de rapports.

### Prélèvement de tissus

À la différence du *nombre exact* de tous les animaux élevés, mis à mort et non utilisés, les États membres sont tenus de fournir des données *représentatives* sur le prélèvement de tissus. Le rapport sur le prélèvement de tissus ne vise pas à déterminer le nombre total d'animaux ayant fait l'objet d'un prélèvement. En revanche, il permet de réaliser une analyse au niveau de l'UE concernant les types d'espèces, la fréquence d'utilisation des différentes méthodes de prélèvement de tissus et leur degré de gravité, l'objectif étant d'évaluer les progrès accomplis dans la mise en œuvre du principe des trois R aux fins du prélèvement des tissus.

L'interprétation de la notion de «données représentatives» et les méthodes de collecte varient considérablement d'un État membre à l'autre. Afin de réduire la confusion au sein de la communauté des utilisateurs et de simplifier les obligations de déclaration, certains États membres ont choisi de collecter toutes les données chaque année et auprès de tous les éleveurs et utilisateurs. D'autres États membres n'ont collecté des données que pour la dernière année du cycle quinquennal d'établissement de rapports. Dans certains cas, des données ont été collectées auprès de tous les établissements, tandis que dans d'autres, les données ne proviennent que d'un nombre représentatif d'établissements. Dans certains cas, des données partielles (par exemple, se rapportant à six mois au cours de la période de référence) ont été collectées auprès de tous les établissements concernés. Les rapports quinquennaux sur la mise en œuvre énumèrent les critères utilisés par les États membres pour sélectionner et soumettre les données afin de garantir la représentativité des informations fournies. Les États membres devraient déterminer et informer en temps utile la communauté scientifique de ces critères.

Comme pour les données relatives aux animaux élevés, mis à mort et non utilisés, les informations relatives aux pratiques de prélèvement de tissus sont communiquées **à la fois par les utilisateurs et les éleveurs d'animaux.**

Contrairement à la déclaration relative aux animaux élevés, mis à mort et non utilisés, certains animaux qui font l'objet d'un prélèvement de tissus peuvent également être inclus dans le rapport statistique annuel, soit lorsqu'un animal a été soumis à d'autres procédures scientifiques (même si un échantillon de tissus a été prélevé au moyen d'une méthode non invasive, ou lorsque des tissus excédentaires provenant du marquage ont été utilisés aux fins du génotypage), soit lorsqu'une méthode invasive de prélèvement de tissus a été appliquée sur l'animal.

Des informations sont requises pour toutes les espèces sur lesquelles un échantillon de tissus a été prélevé. Pour chaque espèce, le nombre d'animaux concernés par type de méthode utilisée et, en cas de recours à des méthodes invasives, la répartition par degrés de gravité correspondants doivent être indiqués.

Afin de faciliter la collecte de données relatives aux méthodes de prélèvement de tissus et à leur degré de gravité, la Commission européenne a créé deux outils optionnels et complémentaires à cette fin:

- pour les **animaux déclarés dans les statistiques annuelles**, des champs facultatifs supplémentaires (X-Z) dans le modèle Excel de déclaration statistique annuelle afin de recueillir des informations sur le prélèvement des tissus; et

X	Y	Z
<b>Method of tissue sampling</b>	<b>Specify other method</b>	<b>Severity of genotyping</b>
[IG1] Invasive genotyping: blood sampling		
[IG2] Invasive genotyping: ear biopsy		
[IG3] Invasive genotyping: tail biopsy		
[IG6] Invasive genotyping: fin biopsy		
[IG4] Invasive genotyping: toe clipping		
[IG5] Invasive genotyping: other		
[ST1] Surplus tissue from the marking of an animal via ear punc		
[ST2] Surplus tissue from the marking of an animal via toe clipp		

- pour les **animaux qui ne sont pas déclarés dans les statistiques annuelles**, une feuille de calcul Excel facultative pour les données supplémentaires de l'utilisateur («User/breeder data template for Member State Implementation Report», enregistrement de type IR1) peut être utilisée pour enregistrer le prélèvement non invasif de tissus et l'utilisation de matières excédentaires produites lors de l'identification/du marquage de l'animal.

A	J	K
Entry data		
<b>Record type *</b>	<b>Method of tissue sampling</b>	<b>Specify other method</b>
[IR1] Tissue sampling (non-invasive genotyping or from surplus tissue)		
	[ST1] Surplus tissue from the marking of an animal via ear punch	
	[ST2] Surplus tissue from the marking of an animal via toe clipping	
	[NG1] Non-invasive genotyping: hair sampling	
	[NG2] Non-invasive genotyping: observation under special lighting	
	[NG3] Non-invasive genotyping: post mortem	
	[NG4] Non-invasive genotyping: other	

Ces outils complémentaires, lorsqu'ils sont utilisés ensemble, faciliteront l'établissement de rapports précis. En cas d'omission de l'un ou de l'autre, un autre outil national devrait être mis à disposition afin de garantir que toutes les informations nécessaires sont enregistrées et communiquées pour le rapport sur la mise en œuvre.

Lorsque les outils susmentionnés sont utilisés dans un État membre, le tableau ci-dessous indiquera lequel des outils doit être utilisé dans quels cas, comment déclarer le degré de gravité réel du prélèvement des tissus et qui doit le signaler.

**DECLARATION DES METHODES DE PRELEVEMENT DE TISSUS AUX FINS DU RAPPORT QUINQUENNAL SUR LA MISE EN ŒUVRE  
A L'AIDE DES OUTILS FOURNIS PAR LA COMMISSION EUROPEENNE**

Méthode de génotypage	L'animal est mis à mort après le prélèvement de tissus	L'animal est utilisé dans le cadre d'une procédure (première utilisation/poursuite de l'utilisation/réutilisation) <sup>14</sup> après le prélèvement de tissus		Établissement de rapports au moyen d'une feuille Excel optionnelle <sup>14</sup> – type d'enregistrement: [R1] prélèvement de tissus	Déclaration en ajoutant des informations pertinentes dans le rapport statistique annuel - colonnes X-Z	Remarques
		Par le même établissement	Par un autre établissement			
Méthode non invasive ou à partir de tissus excédentaires récupérés lors du marquage de l'animal <sup>2)</sup>	Oui	Non	Non	OUI		Déclaration par l'établissement dans lequel l'animal a été génotypé et mis à mort.

<sup>14</sup> Feuille Excel optionnelle «User/breeder data template for Member State Implementation Report»

<b>Méthode non invasive</b> ou à partir de <b>tissus excédentaires</b> récupérés lors du marquage de l'animal <sup>2)</sup>	Non	Oui	Non		OUI	Les informations relatives au prélèvement de tissus sont ajoutées en utilisant les colonnes X-Y dans le rapport statistique annuel, lorsque l'utilisation de l'animal concerné dans une procédure est achevée.
<b>Méthode non invasive</b> ou à partir de <b>tissus excédentaires</b> récupérés lors du marquage de l'animal <sup>2)</sup>	Non	Non	Oui		OUI	La déclaration de la méthode de prélèvement de tissus est communiquée par <b>l'établissement dans lequel l'animal a été échantillonné.</b>
<b>Méthode invasive de prélèvement de tissus</b> – pas à partir de tissus excédentaires récupérés lors du marquage de l'animal	Oui	Non	Non		OUI	Le prélèvement de tissus est indiqué dans le rapport statistique annuel comme étant la seule utilisation sous les rubriques conservation ou création – le degré de gravité réel du prélèvement de tissus sera indiqué dans les deux colonnes «T» et «Z» <sup>3)</sup> .
<b>Méthode invasive de prélèvement de tissus</b> – pas à partir de tissus excédentaires récupérés lors du marquage de l'animal	Non	Oui dans le cadre de la poursuite d'une utilisation nécessitant ce génotype	Non		OUI	Pour cet animal, deux degrés de gravité seront déclarés: celui lié à l'utilisation principale et celui lié au prélèvement de tissus. Le degré de gravité réel de l'ensemble de la procédure (en tenant compte des effets du génotypage invasif) est indiqué dans la colonne «T». Le degré de gravité indiqué dans la colonne «Z» ne doit se rapporter qu'au degré de gravité réel du prélèvement de tissus <sup>3)</sup> .
<b>Méthode invasive de prélèvement de tissus</b> – pas à partir de tissus excédentaires récupérés lors du marquage de l'animal	Non	Oui dans une autre procédure ne nécessitant pas le génotype spécifique	Non		OUI	Le prélèvement invasif de tissus constitue la «première utilisation», et l'utilisation ultérieure la «réutilisation». Le premier utilisateur doit déclarer le degré de gravité réel du prélèvement de tissus dans les colonnes «T» et «Z». Le prélèvement de tissus est indiqué comme étant la première utilisation dans le rapport statistique annuel sous la rubrique conservation ou création <sup>3)</sup> .
<b>Méthode invasive de prélèvement de tissus</b> – pas à partir de tissus excédentaires récupérés lors du marquage de l'animal	Non	Non	Oui, dans le cadre de la poursuite d'une utilisation nécessitant ce génotype		OUI	Le prélèvement de tissus n'est déclaré qu'à la fin de toute la procédure par l'établissement ayant achevé cette «utilisation». Pour cet animal, deux degrés de gravité seront déclarés: celui lié à l'utilisation principale et celui lié au prélèvement de tissus. Le degré de gravité réel de l'ensemble de la procédure (en tenant compte des effets du génotypage invasif) est indiqué dans la colonne «T». Le degré de gravité indiqué dans la colonne «Z» ne doit se rapporter qu'au prélèvement de tissus <sup>3)</sup> . Des informations sur le prélèvement invasif de tissus (méthode et degré de

						gravité réel) doivent avoir été reçues en même temps que l'animal.
<b>Méthode invasive de prélèvement de tissus – pas à partir de tissus excédentaires récupérés lors du marquage de l'animal</b>	Non	Non	Oui, dans une autre procédure <b>ne nécessitant pas</b> le génotype spécifique		OUI	Le prélèvement de tissus est considéré comme la «première utilisation» par l'établissement dans lequel l'animal a été échantillonné (rubrique création ou conservation) – le degré de gravité réel dans les colonnes «T» et «Z» se rapporte donc au degré de gravité réel du prélèvement de tissus <sup>3</sup> ). Des informations indiquant que la première utilisation de l'animal a déjà été achevée doivent accompagner l'animal lors du transfert. Les conditions de réutilisation s'appliquent.

1. Première utilisation: le prélèvement des tissus a été effectué selon une méthode non invasive ou par utilisation de tissus excédentaires récupérés lors du marquage d'un animal, de sorte que le prélèvement n'est pas considéré comme une procédure et que toute procédure ultérieure sera donc considérée comme une première utilisation.

Poursuite de l'utilisation: l'animal a été échantillonné selon une méthode invasive, le génotype prévu a été confirmé et l'animal a été utilisé (= poursuite de l'utilisation) dans une procédure exigeant ce génotype.

Réutilisation dans une autre procédure: l'animal a été échantillonné selon une méthode invasive (= première utilisation), puis utilisé dans une procédure ne nécessitant pas le génotype prévu.

2. Le prélèvement non invasif de tissus/l'utilisation de tissus excédentaires récupérés lors du marquage d'un animal ne sont pas considérés comme des procédures/utilisations d'un animal.
3. Le degré de gravité réel indiqué dans la colonne «Z» ne doit faire référence qu'au degré de gravité réel du prélèvement de tissus, contrairement au degré de gravité réel indiqué dans la colonne «T», qui doit correspondre au degré de gravité le plus élevé subi par l'animal pendant toute l'utilisation de celui-ci (c'est-à-dire en incluant les incidences du génotype et du génotypage ainsi que des dommages subis au cours d'autres éléments de la procédure).

### **Recommandations:**

- Les États membres devraient déterminer et informer en temps utile les autorités compétentes et la communauté scientifique des critères de collecte des «données représentatives» relatives au prélèvement de tissus.
- Les États membres devraient veiller à ce que les autorités compétentes et la communauté scientifique disposent d'outils et d'informations à jour concernant les exigences en matière de collecte de données sur le prélèvement de tissus.

## Annexes

### Annexe I – Exemples de bases de données recensant des lignées GM

Liens consultés en mars 2020.

1. Liste non exhaustive de bases de données recensant des lignées GM:
  - <http://www.informatics.jax.org/>
  - <https://www.infrafrontier.eu/>
  - <https://archive.har.mrc.ac.uk/index>
  - <https://www.mousephenotype.org/>
  - <http://zfin.org/>
  - <https://www.xenbase.org/gene/static/geneNomenclature.jsp>
2. Site recensant des gènes humains et des troubles génétiques: <https://omim.org>

## **Annexe II – Demande et évaluation d’un projet portant sur la création et la conservation de lignées GM**

### Introduction

Les articles 36 à 44 de la directive 2010/63/UE définissent les exigences en matière de proposition, d’évaluation et d’autorisation de projet.

La **partie A** de la présente annexe (fondée sur l’annexe VI de la directive) s’adresse à la fois aux demandeurs de projets et aux responsables de l’évaluation. Elle définit les obligations d’information particulièrement pertinentes à prendre en considération dans une demande de projet portant sur la création et/ou la conservation de lignées GM.

L’article 37 énonce les éléments devant figurer dans une demande d’autorisation de projet, à savoir:

- la proposition de projet;
- un résumé non technique du projet;
- des informations sur les éléments figurant à l’annexe VI de la directive.

La **partie B** de la présente annexe s’adresse principalement aux responsables de l’évaluation des projets. Elle porte sur le processus d’évaluation des projets et met en évidence les principaux éléments à prendre en considération et la manière dont ils peuvent être pris en compte au cours de l’évaluation. Cette partie présente également un intérêt pour les demandeurs à l’origine des projets, car elle permet de mieux comprendre les éléments qui doivent être donnés au cours du processus d’évaluation afin de se conformer aux obligations découlant de la directive.

De plus amples informations sur les exigences de la directive sont disponibles dans le [document d’orientation de l’UE sur l’évaluation des projets et l’appréciation rétrospective](#).

### Partie A – Exemples d’informations clés devant figurer dans la demande de projet concernant des animaux GM

#### La proposition de projet

La proposition expose les principales questions scientifiques à traiter, y compris l’objectif du projet (conformément à l’article 5). La proposition de projet fait l’objet d’une présentation à l’autorité compétente contenant des informations détaillées sur les travaux prévus et demandant leur autorisation. Lorsque cela est approprié et autorisé dans l’État membre en question, il convient d’envisager l’utilisation de projets multiples à caractère générique ([https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pdf/Consensus\\_document.pdf](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Consensus_document.pdf)) et de procédures administratives simplifiées tels que définis respectivement à l’article 40, paragraphe 4, et à l’article 42.

Lorsque le projet de création et de conservation concerne uniquement des lignées GM présentant un phénotype non dommageable mais nécessite le recours à des méthodes invasives de prélèvement de tissus, une autorisation de projet est requise. Un projet de ce type peut être simple, l'accent étant mis principalement sur le raffinement et la classification prospective du degré de gravité de ces procédures.

Les projets de création et de conservation de lignées GM sont généralement menés à des fins de recherche fondamentale ou appliquée. Ces projets devraient présenter l'état actuel des connaissances sur lesquelles il convient de se baser. Le cas échéant, la demande devrait indiquer les objectifs atteints dans le cadre de projets antérieurs et les objectifs spécifiques qui devraient être atteints dans le cadre du projet proposé. L'argumentaire scientifique doit être présenté de manière concise et étayé par des références clés/une analyse documentaire. Bien qu'il ne soit pas possible de décrire des objectifs scientifiques détaillés lorsque des lignées GM sont produites pour un client, le demandeur doit obtenir des informations sur les lignées à générer et leur finalité auprès des utilisateurs/acheteurs des animaux, s'il ne dispose pas lui-même de ces informations.

Il devra être expliqué dans la proposition pourquoi il n'est pas possible d'atteindre les objectifs scientifiques sans l'utilisation d'animaux GM, comment ces animaux seront utilisés et pourquoi les nouvelles lignées GM sont nécessaires, et il faudra démontrer qu'il n'existe pas d'autres lignées appropriées et disponibles. Il peut s'avérer nécessaire de mettre en place un système pour les projets de services (voir ci-dessous) dans le cadre duquel les informations sont fournies par les clients et examinées.

#### Le résumé non technique du projet

Le modèle de résumé non technique du projet figure à l'annexe I, partie A, de la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission, et des orientations sur sa présentation seront disponibles à un stade ultérieur à l'adresse suivante: [https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pubs\\_guidance\\_en.htm](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_guidance_en.htm).

#### Liste des éléments visés à l'article 37, paragraphe 1, point c), et à l'annexe VI

Le tableau ci-dessous énumère les éléments de l'annexe VI qui doivent être pris en considération dans le cadre d'une demande de projet. Ceux-ci sont ensuite décrits plus en détail ci-dessous dans le contexte des animaux GM afin de s'assurer que la demande fournit aux responsables de l'évaluation de projets suffisamment d'informations pour pouvoir déterminer s'il y a lieu de recommander une autorisation.

	<b>Élément de l'annexe VI</b>	<b>Paragraphe où ces éléments sont examinés ci-dessous</b>
<b>I.</b>	Pertinence et justification: a) de l'utilisation d'animaux, y compris en ce qui concerne leur origine, les nombres estimés, les espèces et les stades de développement;	1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2, 3

	b) procédures	1, 2
II.	Application de méthodes pour remplacer, réduire et raffiner l'utilisation des animaux dans des procédures.	1f, 1g, 1h, 3
III.	Recours prévu à l'anesthésie, à l'analgésie et à d'autres méthodes pour soulager la douleur.	3c i)
IV.	Dispositions prises en vue de réduire, d'éviter et d'atténuer toute forme de souffrance des animaux, de la naissance à la mort, le cas échéant.	3c, 1f, 1g, 1h
V.	Recours à des points limites adaptés.	3c v)
VI.	Stratégie d'expérimentation ou d'observation et modèle statistique utilisé afin de réduire au minimum le nombre d'animaux, la douleur, la souffrance et l'angoisse infligées et l'impact environnemental, le cas échéant.	3, 4, 5
VII.	Réutilisation des animaux et effet cumulatif de cette réutilisation sur les animaux.	3b iv), 3c vii)
VIII.	Proposition concernant la classification des procédures selon leur degré de gravité.	4
IX.	Dispositions prises pour éviter tout double emploi injustifié des procédures, le cas échéant.	3a i)
X.	Conditions d'hébergement, d'élevage et de soins des animaux.	3c iv)
XI.	Méthodes de mise à mort.	3c vi)
XII.	Compétences des personnes participant au projet.	6a, 6b

Les éléments ci-dessous couvrent à la fois la création et la conservation de lignées GM, dans l'intention de les combiner dans le cadre d'un même projet, et devraient être utilisés en tant que de besoin. Ils ne sont pas présentés dans l'ordre de la liste ci-dessus mais dans un ordre qui pourrait être suivi plus facilement lors de l'élaboration d'une demande de projet.

Actuellement en Europe, les activités de création, d'élevage et d'utilisation d'animaux GM peuvent être décrites comme relevant de quatre types de catégories:

- 1. projet scientifique**, catégorie qui comprend l'élevage, la **conservation et l'utilisation** d'animaux, et **peut comprendre la création de nouvelles lignées** (y compris la sélection par croisement de lignées GM existantes). Toutes les informations pertinentes seront à la disposition du demandeur et les procédures de demande et d'évaluation devraient être simples;
- 2. projet portant sur la prestation d'un service de type A – Élevage et conservation de lignées GM établies présentant un phénotype dommageable en vue d'approvisionner des groupes de recherche scientifique**, par exemple des souris ob/ob et lepr. Ces animaux seront souvent élevés et conservés sur une base commerciale, **souvent extérieure à l'établissement**. Les effets néfastes des lignées seront connus, de sorte que les dommages sont aisément pris en considération;

3. **projet portant sur la prestation d'un service de type B** – Dans ce cas, **la création, l'élevage et la conservation de la lignée GM sont réalisés en tant que service centralisé au sein d'un établissement de recherche**. Toutes les informations pertinentes sont facilement accessibles par le scientifique commanditaire et le retour d'information du prestataire de services est simple;
4. **projet portant sur la prestation d'un service de type C** – Dans ce cas, un groupe de haut niveau de compétences est basé dans un établissement, lequel est **externe à l'utilisateur scientifique/établissement de recherche**, et peut être exclusivement commercial. Dans ce cas, les constructions géniques sont envoyées avec la demande portant sur la création de nouvelles lignées animales, et le groupe effectue toutes les activités nécessaires pour produire une lignée GM établie, qui est ensuite généralement envoyée à l'utilisateur pour être utilisée à des fins d'élevage et de conservation. La fonction première de ce type de projet est la **création de nouvelles lignées à partir de constructions géniques**.

Cette liste de types de projets n'a pas vocation à être exhaustive et d'autres combinaisons de processus peuvent être observées.

Le texte ci-dessous concerne, d'une part, les projets scientifiques et, d'autre part, les projets de services.

## 1. Pertinence et justification des procédures

Des informations générales sont nécessaires pour comprendre le contexte de la demande dans les domaines scientifiques concernés (ou moins couramment, le cadre réglementaire).

- a. L'objectif général des activités de création et/ou de conservation de lignées GM doit être clair, de sorte que les réalisations probables servent de base à l'évaluation des avantages susceptibles de découler du projet. Veiller à ce que les informations de base soient spécifiques et donnent une vue d'ensemble du domaine d'utilisation, en indiquant les besoins scientifiques, médicaux, vétérinaires ou médico-légaux. Utiliser des références (et/ou des lignes directrices réglementaires) et les résultats de travaux antérieurs pour étayer les principaux arguments.

Pour les projets de services, décrire le service qui sera fourni et la manière dont la fourniture du service profitera aux utilisateurs, en expliquant la valeur ajoutée par rapport à leur propre activité. Les objectifs pertinents pour le projet doivent être clairement définis, et il peut être nécessaire d'obtenir des informations auprès des clients pour déterminer la finalité et la preuve qu'il existe des attentes raisonnables quant aux avantages découlant de l'élevage des animaux.

- b. **Finalité** – pour les projets portant sur la création et la conservation d'animaux GM, les procédures ne peuvent être autorisées qu'à des fins spécifiques (article 5 de la directive). Sur la base des indications fournies dans la demande, il convient de préciser laquelle de ces finalités s'applique:
  - a) la recherche fondamentale;
  - b) des recherches translationnelles ou appliquées menées dans l'un des objectifs suivants:

- i) la prévention, la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement de maladies, de mauvais états de santé ou d'autres anomalies ou de leurs effets chez l'homme, les animaux ou les plantes;
- ii) l'évaluation, la détection, le contrôle ou les modifications des conditions physiologiques chez l'homme, les animaux ou les plantes; ou
- iii) le bien-être des animaux et l'amélioration des conditions de production des animaux élevés à des fins agronomiques;
- c) l'une des finalités visées au point b) lors de la mise au point, de la production ou des essais de qualité, d'efficacité et d'innocuité de médicaments, de denrées alimentaires, d'aliments pour animaux et d'autres substances ou produits;
- d) la protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien-être de l'homme ou de l'animal;
- e) la recherche en vue de la conservation des espèces;
- f) l'enseignement supérieur ou la formation en vue de l'acquisition, de l'entretien ou de l'amélioration de compétences professionnelles;
- g) les enquêtes médico-légales.

Les finalités d) à g) sont très rarement déclarées en ce qui concerne l'utilisation d'animaux GM. Si vous avez l'intention de créer des animaux GM aux fins des points d) à g), il est conseillé de contacter votre autorité nationale/régionale/compétente afin de déterminer si la finalité est correctement attribuée. Pour les projets portant uniquement sur la conservation de lignées existantes, la «conservation» doit être sélectionnée dans le résumé non technique du projet et dans les rapports statistiques. Toutefois, il est important que le domaine général d'utilisation soit expliqué dans le contexte de la demande de projet ainsi que dans le résumé non technique du projet.

### c. Objectifs du projet

Dans le cas d'un projet scientifique, les objectifs scientifiques du projet doivent être clairement indiqués. La grande majorité (> 95 %) des nouvelles lignées GM est produite aux fins de la recherche fondamentale (le reste étant pour la recherche translationnelle/appliquée). Ces lignées sont utilisées pour soutenir des projets autorisés à se pencher sur des objectifs spécifiques dans une discipline scientifique. Un tel exemple pourrait être un projet de neurologie visant à étudier les gènes impliqués dans la démyélinisation (dégénérescence nerveuse) dans le but d'élaborer des stratégies de traitement des maladies invalidantes telles que la sclérose en plaques. Un tel projet peut nécessiter l'autorisation de développer un certain nombre de nouvelles lignées GM afin d'étudier la pathogenèse (les causes) de la démyélinisation. Il pourrait inclure toutes les procédures nécessaires à la création, à la conservation et à l'utilisation scientifique ultérieure de ces animaux, dans le cadre d'un programme de travail défini.

Dans le cas d'un projet scientifique, la demande devrait notamment porter sur les questions suivantes:

- Pourquoi de tels animaux/lignées sont-ils nécessaires?

- Quelles raisons motivent le choix des espèces?
- Dans le cadre de quelles études seront-elles utilisées?
- Quels résultats/objectifs scientifiques seront atteints en produisant ces animaux?
- Pourquoi chacune des procédures requises pour la création, l'élevage/la conservation de ces lignées GM est-elle nécessaire?

À défaut, pour les projets de services, la demande devra définir des objectifs en matière de fourniture de services de haute qualité afin de permettre au client d'apporter des avantages scientifiques.

d. Lorsque les compétences nécessaires au développement des animaux GM sont disponibles (soit au sein de l'établissement de recherche dans le cadre d'un projet de service de type B, soit dans un autre établissement dans le cadre d'un projet de service de type C), il peut y avoir une demande de projet visant à créer de nouvelles lignées GM pour répondre aux besoins de plusieurs groupes de recherche. Il convient d'envisager d'utiliser ces compétences pour fournir un service efficace répondant aux besoins de la communauté scientifique interne et de la communauté scientifique au sens large. Dans le cas d'un projet de services, la demande devrait notamment porter sur les questions suivantes:

- la demande pour le service;
- les espèces qui seront proposées et l'expérience pertinente avec chacune de ces espèces;
- la manière dont le demandeur déterminera l'utilisation et la finalité des animaux (avant leur création/conservation);
- les avantages que ce service apporterait aux utilisateurs finaux;
- les raisons pour lesquelles chacune des procédures requises pour la création, l'élevage/la conservation de ces lignées GM est nécessaire.

e. Lorsque cela est approprié et autorisé dans l'État membre en question, les projets concernant des animaux GM peuvent être autorisés en tant que projets multiples à caractère générique au sens de l'article 40. Toutefois, ces projets multiples à caractère générique doivent toujours garantir que, pour chaque nouvelle lignée, la finalité des procédures tel que requis à l'article 5 de la directive (voir le point 1b ci-dessus) puisse être correctement définie dans les conditions de l'autorisation et documenté. Dans le cas des projets de services, le processus opérationnel interne pour la mise en service de nouvelles lignées auprès du client doit être décrit dans la demande, notamment en ce qui concerne l'organisation, la gestion et l'examen des demandes au sein de l'établissement. Ces processus devraient démontrer une bonne gouvernance et un contrôle de la qualité du processus décisionnel interne. Dans ces cas, le processus interne garantit la gouvernance du développement de la nouvelle lignée afin de veiller à ce que les processus locaux soient suffisants pour satisfaire aux exigences de l'autorisation du projet. Il est essentiel de tenir des registres de qualité et de s'engager à ce que les registres de la prise de décision pour chaque lignée soient ensuite disponibles et puissent faire l'objet d'une inspection/d'un examen par l'autorité compétente, afin de garantir l'efficacité constante de la surveillance interne. Il importe que le nombre total d'animaux prévu et les degrés de gravité correspondants soient entièrement couverts dans la demande et l'autorisation ultérieure.

Après la création et l'établissement d'une nouvelle lignée, il est souvent nécessaire de conserver ces lignées établies. Par conséquent, un projet combiné de création et de conservation devrait être envisagé avant que les animaux ne soient déplacés en vue de la poursuite de leur utilisation dans le cadre du projet d'un utilisateur. Lorsque seule la conservation des lignées établies est requise, celles-ci peuvent être élevées et conservées dans le cadre d'un projet spécialisé d'élevage/de conservation (projet de service de type A), avant d'être fournies à un autre utilisateur en vue de la poursuite de leur utilisation dans le cadre du projet autorisé de celui-ci. L'autorisation de service peut être un projet multiple à caractère générique, mais il est improbable que l'autorisation de projet par l'utilisateur final le soit.

- f. En ce qui concerne les projets scientifiques, il convient d'examiner s'il serait plus efficace de produire des lignées sur un site de création spécialisé où l'efficacité pourrait être plus élevée, de sorte qu'il ne serait pas nécessaire d'inclure des procédures de vasectomie, de superovulation ou de transfert d'embryons dans le projet d'utilisation scientifique.
- g. Pour les projets scientifiques dans le cadre desquels des lignées ne sont pas créées au sein d'un même établissement de recherche, il convient de tenir compte des contraintes de transport, qui devraient être réduites au minimum lorsque les gamètes/embryons ne peuvent pas être importés/introduits depuis l'autre établissement. La qualité de la source devrait être élevée lorsqu'un service spécialisé est utilisé, mais le client devrait appliquer des mesures de vigilance.
- h. Il convient d'examiner si des effets hors cible peuvent se produire et de définir une stratégie d'observation pour les détecter (partie 2, section 2).

## **2. Importance et incidence des avantages potentiels**

Les demandes doivent indiquer clairement les éléments suivants:

- a. Quels seront les avantages de la production des lignées GM?
- b. Qui bénéficiera des résultats?
- c. Quels seront les avantages ou l'incidence des résultats de **ce projet**?
- d. Quand (si possible) les avantages seront-ils visibles?

Lorsqu'une autorisation de projet est demandée pour produire des lignées GM multiples, potentiellement diverses, à des fins de recherche diversifiées (généralement des projets de services), y compris dans le cadre de projets multiples à caractère générique, les principaux avantages peuvent être la fourniture d'un service efficient et efficace de haute qualité aux clients par des spécialistes hautement expérimentés fournissant des animaux GM précis et de haute qualité, avec des dommages pour le bien-être et un nombre d'animaux réduits au minimum.

Pour les applications portant sur la création (et la conservation) de lignées GM aux fins de la recherche fondamentale (projets scientifiques), il convient de s'engager à diffuser les résultats.

En ce qui concerne les demandes d'autorisation de services, il convient de s'engager à réduire au minimum les excédents et à partager les lignées dans la mesure du possible.

### **3. Adoption / inclusion de méthodes pour remplacer, réduire et raffiner l'utilisation des animaux dans des procédures**

Des informations détaillées sur les moyens d'appliquer le principe des trois R figurent dans la deuxième partie du présent document d'orientation. Il est essentiel que la demande démontre que tous les aspects pertinents ont été pris en considération.

Des exemples d'éléments clés sont examinés ci-dessous.

#### **a. Remplacement**

La demande doit indiquer clairement pourquoi l'utilisation des animaux est nécessaire, quelles solutions de remplacement ont été envisagées et pourquoi elles ne peuvent pas être utilisées. Cette section devrait également placer le travail sur les animaux dans le cadre du programme scientifique global, c'est-à-dire indiquer quelles solutions de remplacement sont utilisées pour certains aspects du projet et quelles sont les contributions de celles-ci.

Par exemple:

- i. afin d'éviter les doubles emplois inutiles, quelles recherches ont été/seront poursuivies afin de déterminer si les lignées sont ou deviennent disponibles ailleurs;
- ii. possibilité d'utiliser des types d'animaux qui ne relèvent pas du champ d'application de la directive, tels que *Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*.

#### **b. Réduction**

Ce point devrait inclure la prise en compte d'une stratégie expérimentale ou d'observation/de sélection visant à réduire au minimum le nombre d'animaux. La conception statistique joue rarement un rôle dans la **phase de création** d'un animal GM. Toutefois, une bonne gestion des colonies permettant une bonne adéquation entre l'offre et la demande est essentielle à la réduction. Exemples de questions à traiter:

- i. réflexion concernant la technologie génique la plus appropriée pour atteindre l'objectif scientifique le plus efficacement possible;
- ii. comment la surveillance du nombre d'animaux, de gamètes, de descendants, etc. sera utilisée pour créer et élever efficacement les animaux;
- iii. la possibilité d'utiliser la cryoconservation afin de ne pas devoir maintenir un nombre trop élevé d'animaux vivants;
- iv. les détails de toute proposition de réutilisation des animaux et de son effet cumulatif sur les animaux – par exemple, les descendants de type sauvage qui ont fait l'objet d'un génotypage à l'aide d'une méthode invasive, qui sont ensuite utilisés pour la superovulation afin d'obtenir des œufs de type sauvage à des fins de manipulation génétique;
- v. l'utilisation d'animaux pour obtenir des organes/tissus;

- vi. la clarification de la manière dont le nombre spécifié d'animaux demandés a été estimé, par exemple le nombre de lignées à élever/créer, le nombre de destinataires chirurgicaux demandés, etc.

### c. Raffinement

Des observations générales indiquant que des stratégies de raffinement seront appliquées ne suffiront pas. Les demandeurs doivent expliquer comment l'utilisation des animaux sera raffinée dans les procédures prévues, y compris les dispositions prises en vue de réduire, d'éviter et d'atténuer toute forme de souffrance des animaux, de la naissance à la mort, le cas échéant, notamment:

- i. le recours prévu à l'anesthésie, à l'analgésie et à d'autres méthodes pour soulager la douleur pour les interventions chirurgicales nécessaires à la création d'une nouvelle lignée GM: par exemple, vasectomie, transfert chirurgical d'embryons;
- ii. les stades de vie auxquels utiliser les animaux, notamment l'utilisation de très jeunes femelles pour la reproduction/la récolte des œufs;
- iii. le choix des méthodes de prélèvement de tissus – utilisation des tissus excédentaires récupérés lors du marquage ou, lorsque des méthodes invasives sont proposées, justification des raisons pour lesquelles les méthodes non invasives sont inappropriées et indication des méthodes d'anesthésie/analgésie locale qui seront utilisées;
- iv. les conditions d'hébergement, d'élevage et de soins des animaux – par exemple, les animaux immunodéprimés seront maintenus dans des conditions protégées afin de réduire la probabilité d'infection, l'utilisation de denrées alimentaires spécifiques, par exemple une pâtée pendant plus longtemps que la normale pour les petits, une température d'hébergement plus élevée pour les animaux sans poils;
- v. l'utilisation de points limites adaptés – particulièrement importants pour les phénotypes dommageables, en particulier lorsque les dommages ont une incidence élevée. Les points limites adaptés liés à l'âge peuvent être importants – par exemple, mettre à mort avant l'âge de 6 mois lorsque le [phénotype] est vu pour la première fois;
- vi. les méthodes de mise à mort – le choix des méthodes de mise à mort doit être le plus raffiné, par exemple la méthode de l'annexe IV utilisée pour mettre à mort les mères bénéficiaires après le sevrage des portées par implantation chirurgicale. Dans certains cas, lorsque des tissus doivent être prélevés sur les animaux GM, une méthode ne figurant pas à l'annexe IV peut devoir être incluse dans une autorisation de reproduction et de conservation à titre d'exemption s'il s'agit de la seule «utilisation». Pour les méthodes ne figurant pas à l'annexe IV, une justification spécifique doit être fournie, par exemple, le recours à la fixation par perfusion est nécessaire pour prévenir la micro-anatomie dans certains cas scientifiques;

- vii. les autres sorts des animaux – devenir des animaux reproducteurs retraités, réutilisation d’animaux de type sauvage;
- viii. la description des processus mis en place pour garantir l’adoption de nouvelles techniques de raffinage pendant la durée de vie du projet.

#### **4. Classification des procédures selon leur degré de gravité**

Une fois les procédures finalisées, de même que toutes les stratégies de raffinement à appliquer, il devrait être possible d’attribuer des degrés de gravité prospectifs à chaque procédure.

En ce qui concerne les projets scientifiques, le degré de gravité prospectif inclura la prise en compte de la gravité de la poursuite de l’utilisation ainsi que des incidences de la lignée elle-même. Dans certains cas, lorsqu’il n’y a pas de sélection ou de conservation sur l’autorisation, le processus d’obtention de la sévérité jusqu’au point d’approvisionnement de l’éleveur devrait être examiné, étant donné qu’il s’agit d’une considération nécessaire pour déclarer le degré de gravité réel à la fin de la procédure.

La demande doit contenir des informations sur les procédures qui seront utilisées lors de la création et de la conservation des lignées GM, sur les effets néfastes qui peuvent être causés et sur les méthodes qui seront utilisées pour réduire au minimum les effets sur les animaux.

Pour les projets de services de type A, il conviendra de tenir compte des effets néfastes du génotypage invasif qui n’est pas utilisé à des fins d’identification, ainsi que des activités de conservation et du bien-être des lignées GM en soi.

Pour les projets de services de type B et C, outre les dommages décrits pour les projets de services de type A pour l’élevage et la conservation, il convient de prendre en considération les dommages causés par les procédures de création (y compris l’imprévisibilité des dommages dans les nouvelles lignées GM).

Chaque procédure devrait avoir une classification du degré de gravité proposée correspondant à la gravité la plus élevée attendue. Les informations sur le gène cible devraient permettre de prendre une décision en connaissance de cause quant au scénario le plus défavorable probable pour chaque animal. Ce n’est que lorsqu’aucune décision en connaissance de cause ne peut être prise que la classe de gravité prévue «sévère» devrait être attribuée à titre de précaution, mais des points limites précoces devraient être décrits afin de réduire les dommages au minimum nécessaire.

Pour les procédures appliquées aux animaux, des informations sont requises concernant:

- la fréquence/la durée de ces procédures;
- les risques d’effets indésirables;
- le degré de gravité et la méthode employée pour limiter la gravité;
- le régime de surveillance; les protocoles d’évaluation du bien-être;
- les points limites adaptés et les éléments déclencheurs d’une intervention.

Pour les procédures habituellement requises, telles que le transfert d'embryons, la superovulation, l'implantation chirurgicale d'embryons et la descendance produite à l'aide d'un phénotype dommageable ou d'un prélèvement invasif de tissus, il convient d'expliquer les effets néfastes potentiels et les méthodes employées pour les réduire, telles que l'analgésie, et de veiller à ce que les méthodes les plus raffinées soient utilisées.

Lors de la création de nouvelles lignées, il convient de tenir compte des effets néfastes potentiels sur les descendants. Ces effets peuvent être anticipés à l'aide d'informations sur les gènes modifiés ou d'informations sur d'autres lignées présentant des modifications similaires. Toutefois, des effets négatifs inattendus peuvent survenir chez certaines lignées – lorsque ceux-ci dépassent le degré de gravité prévu, il peut être nécessaire de demander une modification du projet.

Les degrés de gravité devraient être attribués conformément aux critères d'attribution prévus à cet effet de la section II et aux exemples figurant à l'annexe VIII, ainsi qu'aux orientations de l'UE sur le cadre d'évaluation de la gravité des procédures, qui comprennent un exemple consacré aux animaux GM ([modèle 6, page 62](#)).

En plus du degré de gravité maximal de chaque procédure (classification prospective de la gravité), il est important de démontrer quels sont les dommages raisonnablement attendus pour l'ensemble du projet en tenant compte de tout le projet et de toutes les procédures, ce qui aidera le responsable de l'évaluation du projet à procéder à l'évaluation dommage-avantage. Le tableau du résumé non technique du projet peut constituer un moyen utile de résumer:

Quelles espèces et combien d'animaux est-il prévu d'utiliser? Quels sont le degré de gravité des procédures et le nombre d'animaux prévus dans chaque catégorie de gravité (par espèce)?	Espèces	Nombre total estimé	Nombre estimé par degré de gravité			
			Sans réveil	Légère	Modérée	Sévère
	Souris	5400	0	5000	300	100
	Poisson-zèbre	10500	0	7500	2500	500

## 5. Incidence sur l'environnement

Réduire, le cas échéant, les incidences sur l'environnement – mis à part le fait de ne pas mettre d'animaux GM en liberté, ce point est rarement, voire jamais, important pour ce type de projet.

## 6. Analyse dommage-avantage

L'analyse dommage-avantage réalisée par les responsables de l'évaluation consiste notamment à déterminer la probabilité d'obtenir les avantages proposés. Il convient de démontrer dans la demande que les avantages sont supérieurs aux dommages.

- a.** Le domaine de la modification génétique des animaux évolue rapidement et nécessite des connaissances et des compétences spécifiques chez les personnes participant au projet. Ces données viennent s'ajouter aux exigences générales en matière de compétences et fournissent les informations nécessaires pour permettre d'évaluer la probabilité de succès. Il s'agit notamment des compétences, des connaissances et de l'expérience nécessaires pour que le projet soit géré de manière efficiente et efficace, y compris l'expérience qui permettra de choisir des méthodes de manipulation/édition génomique et de préserver l'intégrité des lignées une fois qu'elles auront été établies. Les résultats antérieurs du groupe de recherche ainsi que la qualité et la fiabilité des travaux qui ont mené au projet sont pertinents. Bien qu'une expérience préalable ne soit pas nécessaire, la probabilité de succès d'un nouveau chercheur est moindre, ce qui devrait être pris en considération par les responsables de l'évaluation dans l'analyse d'avantage en tenant compte de l'expertise disponible pour le projet. Les nouveaux chercheurs dans ce domaine ne seront pas empêchés d'obtenir des autorisations, si bien que la probabilité de succès de ce qu'ils demandent est suffisamment élevée. Les demandes de projets de services, y compris pour des projets classés comme projets multiples à caractère générique, doivent démontrer qu'il existe suffisamment de compétences et d'expérience à disposition pour décider si les travaux demandés par les clients (en interne pour le type B ou en externe pour le type C) peuvent légitimement être effectués dans le cadre du projet proposé (voir la section 1 pour des exemples des types de décisions qui pourraient devoir être prises par le demandeur).
- b.** Les résultats positifs sont également susceptibles d'augmenter si le projet dispose de ressources suffisantes, en ce qui concerne le personnel, les installations et le financement.
- c.** La démonstration que les avantages dépasseront les dommages est plus simple pour les applications relevant de domaines scientifiques spécifiques. Elle peut s'avérer plus difficile si la demande porte sur un projet multiple à caractère générique. Dans ce cas, il convient de démontrer la valeur du service lui-même, ainsi que les avantages scientifiques probables des lignées GM qui seront incluses dans le cadre de l'autorisation du projet.



## Partie B – Exemple d'évaluation des propositions de projets concernant des animaux GM

Il s'agit d'un processus en deux étapes. Lorsqu'un responsable de l'évaluation émet un avis sur la demande, il doit vérifier que les informations susmentionnées sont incluses dans la demande. Il s'agit de la vérification décrite au point 1 ci-dessous. Lorsque toutes les informations sont incluses, il est possible de progresser dans l'évaluation (point 2 ci-dessous), mais en l'absence d'informations suffisantes, une évaluation complète ne peut être réalisée. Pour chaque section concernée, il convient de renvoyer aux éléments ci-dessus afin de garantir que la qualité des informations fournies permet de prendre une décision sur chaque critère et qu'elle est conforme aux exigences légales. Les considérations et résultats ci-dessous varieront en fonction des types d'autorisations décrits dans la partie A. Dans certains cas, les questions et les exemples de résultats de l'évaluation s'appliquent à tous les types. Quelques exemples sont donnés lorsqu'il existe des différences.

1. L'évaluation du projet doit **vérifier** que le projet satisfait aux critères suivants:

	<b>Critères requis dans l'évaluation du projet:</b>	<b>Éléments à prendre en considération concernant la manière dont les responsables de l'évaluation de projets peuvent se conformer aux exigences en matière de vérification</b>	<b>Exemples de résultats d'évaluations portant sur les éléments clés requis</b>
a)	le projet est justifié du point de vue scientifique ou éducatif ou requis par la loi;	<p>Pour les projets scientifiques, le responsable de l'évaluation du projet a besoin d'informations suffisantes pour pouvoir décider si les travaux de recherche valent la peine d'être menés.</p> <p><b>OU</b></p> <p>Pour les projets de services, y compris les projets multiples à caractère générique, les responsables de l'évaluation ont besoin d'informations suffisantes sur:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- la manière dont la justification de l'utilisation d'animaux sera déterminée au cours du cycle de vie du projet sur la base des lignées/groupes,</li></ul>	<p>Ce projet fournira des animaux présentant des mutations dans des voies dont on sait ou suspecte qu'elles sont liées au développement de la démyélinisation. Les animaux ainsi produits seront utilisés pour décrire plus en détail les voies, dans l'espoir que des cibles thérapeutiques puissent être définies en vue d'une avancée future. Plusieurs de ces objectifs devraient être définis dans le délai de cinq ans prévu pour ce projet. Ces objectifs seront communiqués à d'autres scientifiques et à d'éventuelles entreprises pharmaceutiques/de biotechnologies par la publication d'articles dans des revues scientifiques. Le financement de ces travaux fait l'objet d'une évaluation scientifique élevée. Le groupe a publié à ce jour dans des revues de haute qualité et a fait état de progrès satisfaisants au cours des cinq dernières années, ce qui donne à penser que la probabilité de réalisation est élevée.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- la manière dont les avantages scientifiques (ou autres) seront établis et</li> <li>- les avantages découlant d'un service spécialisé proposé à des clients.</li> </ul>	<p><b>OU</b></p> <p>Pour les projets de services de type A, les lignées à élever et à conserver sont toutes des lignées établies liées à l'obésité. L'engagement est donné que les animaux ne seront livrés à des établissements agréés que lorsqu'une autorisation de projet pour ces travaux est mise en place par la fourniture d'un numéro d'autorisation de projet. Ce groupe possède une expérience dans la mise en place de processus de sélection efficaces qui permettent de mettre en adéquation l'offre et la demande.</p> <p><b>OU</b></p> <p>Pour les projets de services de type B et C, le demandeur est un expert renommé dans le domaine de la technologie transgénique et a contribué à l'élaboration de lignes directrices sur les meilleures pratiques dans ce domaine. Toutes les procédures demandées ont été exécutées au cours des dix dernières années et il existe des preuves de raffinements et de mesures qui ont permis de réduire les excédents. Ce groupe a beaucoup amélioré la qualité des lignées et l'intégrité génétique. Les systèmes de bonne gouvernance sont décrits de manière à garantir que chaque nouvelle lignée n'est pas déjà disponible ailleurs et que les avantages de la production de chaque lignée dépasseront les dommages attendus des procédures de création requises. La production de chaque lignée est financée par des clients dont on vérifiera les identités afin de s'assurer qu'ils sont des scientifiques/utilisateurs légitimes dont les travaux ont de bonnes chances d'aboutir à des résultats scientifiques de qualité. Les modèles d'enregistrement des processus internes devraient générer toutes les informations nécessaires à la prise de décision et il est indiqué qu'ils seront disponibles pour inspection.</p>
--	--	---	---

b)	les objectifs du projet justifient l'utilisation d'animaux ;	La décision à prendre ici implique de prendre en considération les avantages escomptés et d'examiner les possibilités de recours à des solutions de remplacement.	<p>Étant donné que la démyélinisation entraîne toute une série de maladies provoquant un handicap dès le plus jeune âge, et souvent des décès prématurés, et que ce projet offre la possibilité de recenser des cibles thérapeutiques potentielles pour améliorer les résultats, la création, l'élevage, la conservation et l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés à cette fin sont justifiés.</p> <p>Le demandeur a démontré par des recherches, et les responsables de l'évaluation le rejoignent en ce sens, qu'il n'existe aucune autre méthode susceptible de remplacer l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés pour ce projet.</p>
c)	le projet est conçu pour permettre le déroulement des procédures dans les conditions les plus respectueuses de l'animal et de l'environnement.	Le responsable de l'évaluation doit être convaincu qu'il n'a pas connaissance de mesures de raffinement qui pourraient être apportées (sans entraver l'obtention de résultats scientifiques/éducatifs/réglementaires). Il est peu probable que les incidences sur l'environnement soient pertinentes pour ce type de projet.	Des informations suffisantes sont fournies sur le suivi des animaux en ce qui concerne les signes de démyélinisation, et des points limites appropriés sont inclus pour l'évaluation à effectuer (voir ci-dessous).
<p><i>Dans certains cas, les premières versions du projet ne contiendront pas suffisamment d'informations pour pouvoir vérifier ces problèmes. Dans ces cas, il y a lieu de renvoyer au demandeur des observations spécifiques relatives aux lacunes et de l'inviter à compléter/modifier la demande. Dans la plupart des cas, ces observations doivent être accompagnées des informations supplémentaires nécessaires pour permettre l'évaluation du projet.</i></p>			

2. L'évaluation des projets comporte en particulier:

	Éléments requis dans l'évaluation du projet:	Exemples d'éléments à prendre en considération concernant la manière dont les responsables de l'évaluation de projets peuvent se conformer aux exigences en matière d'évaluation	Exemples de résultats d'évaluations portant sur les éléments clés requis
a)	<p>une évaluation des objectifs du projet, des avantages scientifiques escomptés ou de sa valeur éducative;</p>	<p>Le responsable de l'évaluation du projet doit déterminer, à partir des informations contenues dans la demande, si les travaux de recherche valent la peine d'être menés. Par exemple: la création des animaux GM décrits fournira-t-elle des éléments de compréhension du processus ou des conséquences de la maladie? Est-il probable que si des connaissances étaient disponibles, cela permettrait de progresser vers des traitements pour les patients atteints de cette maladie? Les modèles sont-ils susceptibles de présenter un intérêt? Qu'est-ce qui serait perdu si ce travail n'était pas effectué?</p> <p><b>OU</b></p> <p>Pour les projets de services comprenant des projets multiples à caractère générique, quels sont les avantages procurés par l'utilisation d'un service centralisé?</p> <p>Les activités de création et de conservation seront-elles plus efficaces et efficientes si elles sont menées de cette manière? Y aura-t-il des avantages pour le bien-être des animaux?</p> <p>La prise de décision est-elle solide en ce qui concerne les lignées à produire? La justification de l'utilisation d'animaux sera-t-elle déterminée sur la base des lignées/groupes, et comment les avantages scientifiques (ou autre) de chaque lignée seront-ils établis?</p>	<p><i>Pour un projet scientifique:</i></p> <p>Ce projet créera des lignées de souris GM qui seront utilisées pour étudier les voies de dépôt de la myéline et/ou les processus inflammatoires connexes. Des progrès dans les connaissances sont attendus, ce qui permettra d'ouvrir des pistes de traitements potentiels. Bien que la création du traitement ne soit pas attendue au cours de ce projet, des connaissances importantes devraient être ajoutées à la littérature, ce qui permettra à d'autres chercheurs de se concentrer sur des objectifs probables susceptibles d'améliorer la qualité et la quantité de vie de ces patients à long terme.</p> <p><i>Ou</i></p> <p><i>Pour un projet de services:</i></p> <p>Les compétences de cette équipe devraient permettre la fourniture d'un service efficient et efficace de création et de conservation de lignées GM de haute qualité, qui servira de base au développement des connaissances scientifiques tant fondamentales qu'appliquées à des domaines pathologiques spécifiques. Il est précisé que chaque lignée ne sera produite qu'après un examen attentif des avantages spécifiques (dans le contexte du domaine de maladie défini) susceptibles de se produire, et que les finalités de la production seront définies comme indiqué à l'article 5 et pourront ensuite faire l'objet d'un rapport détaillé conformément à la décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission.</p>

<p>b)</p>	<p>une appréciation de la conformité du projet avec les exigences</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. de remplacement,</li> <li>ii. de réduction</li> <li>iii. et de raffinement</li> </ul>	<p>Ces exigences doivent être examinées séparément. Le demandeur fait-il référence aux bases de données mentionnées dans la (<i>partie 2; annexe 1</i>) ou démontre-t-il d'une autre manière qu'il a connaissance des trois R dans ce domaine?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Des recherches ont-elles été effectuées sur des lignées préexistantes? Est-on sûr que la création est nécessaire? Les responsables de l'évaluation ont-ils connaissance d'autres méthodes pertinentes qui ne sont pas considérées comme inappropriées par le demandeur? De l'avis des responsables de l'évaluation, le demandeur présente-t-il des arguments valables et complets indiquant que le recours à des animaux est indispensable?</li> <li>ii. Le demandeur aborde-t-il de manière satisfaisante la manière dont il fera en sorte que l'offre réponde à la demande? Y a-t-il une discussion sur les stratégies de gestion des colonies suggérant que le contrôle de la qualité sera rigoureux et que les animaux excédentaires seront réduits au minimum et/ou réutilisés le cas échéant?</li> </ul> <p><u>Pour des projets scientifiques:</u> Le texte fourni dans la demande donne-t-il l'assurance que le moins d'animaux possible seront utilisés pour obtenir des données scientifiques solides?</p> <p>OU</p> <p><u>Pour les projets de services:</u> Le texte fourni dans la demande donne-t-il l'assurance que le moins</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. <u>Pour un projet scientifique:</u> Ce groupe mène de nombreux travaux en utilisant des lignées cellulaires et des cultures mixtes, mais étant donné que le tissu nerveux est une interaction complexe de types de cellules, même les techniques multicellulaires structurellement dirigées in vitro ne peuvent pas reproduire tous les composants étudiés à l'heure actuelle.</li> </ul> <p><u>Pour tous les types de projets:</u> Le groupe dispose de bases de données référencées qui seront utilisées afin de rechercher des lignées préexistantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ii. <u>Pour tous les types de projets:</u> Les stratégies décrites suggèrent que toutes les mesures appropriées, telles que la gestion des souches de fond et de la sélection des colonies, seront prises pour réduire au minimum le nombre d'animaux nécessaires tout en garantissant l'intégrité génétique et la réduction de la dérive génétique dans les lignées produites.</li> </ul> <p><u>Pour les projets scientifiques et projets de services de types B et C:</u> La question de la cryoconservation est abordée. Il ressort clairement des données de production (création) que les systèmes sont aussi efficaces que d'autres groupes ou, dans de nombreux cas, meilleurs. Au cours des cinq dernières années, des éléments probants ont permis de mettre à jour et d'améliorer les pratiques afin d'obtenir des gains d'efficacité et de réduire les excédents. On s'attend à ce que cette tendance se poursuive au cours des cinq prochaines années.</p>
-----------	---	--	--

		<p>d'animaux possible seront utilisés pour mettre en adéquation l'offre et la demande?</p> <p>iii. Les éléments du point 1 c) auront permis de vérifier que les méthodes les plus humaines seront utilisées. Cette section devrait s'en inspirer et les responsables de l'évaluation devraient être en mesure de déterminer les incidences attendues de chacune des procédures incluses. Le demandeur aurait dû expliquer les procédures et leurs effets néfastes sur les animaux, de sorte que les dommages globaux causés aux animaux puissent être déterminés.</p> <p><u>Pour tous les projets:</u> Le responsable de l'évaluation doit déterminer si des mesures de raffinement suffisantes seront appliquées à l'élevage d'animaux présentant des phénotypes dommageables. Le responsable de l'évaluation doit tenir compte de la probabilité d'effets négatifs inattendus dans les nouvelles lignées GM.</p> <p><u>Pour les projets de services de types B et C et les projets scientifiques pertinents:</u> Si des mesures de raffinement suffisantes seront apportées à la superovulation, à la vasectomie et à la transplantation d'embryons dans les receveuses, le responsable de l'évaluation doit comprendre les proportions pertinentes d'animaux qui souffriront, ainsi que le degré et la durée de souffrance, en tenant compte des mesures de</p>	<p>iii. <u>Pour un projet scientifique:</u> Lorsque des lignées GM démyélinisées doivent être utilisées, une faiblesse est attendue, à moins que la maladie proposée ne soit contrôlée ou évitée en modifiant les substances d'essai. Pour les animaux témoins et lorsque le produit soumis à l'essai est inefficace, les étapes sont décrites et alignées sur les résultats scientifiques requis pour chacun des objectifs, avec mise à mort dès l'apparition de la faiblesse des membres antérieurs mise en évidence par la faible force de préhension, observée chez 80 % des animaux de ces lignées GM. Les 20 % restants seront conservés jusqu'aux premiers signes définitifs de faiblesse des membres postérieurs. Aucune des deux étapes n'aura d'incidence observable sur la capacité à se nourrir, à boire ou à faire sa toilette. Lorsque la faiblesse des membres postérieurs est présente, la locomotion sera réduite. Un suivi 4 fois par jour sera mis en place lorsque l'on constate une faiblesse des membres antérieurs afin de garantir une durée limitée (pas plus de 18 heures) de la faiblesse des membres postérieurs.</p> <p>Les effets de l'administration des produits d'essai doivent être légers et transitoires en raison de la méthode d'administration uniquement, compte tenu des informations détaillées disponibles sur la sécurité de ces traitements d'essai.</p> <p>ET/OU</p> <p><u>Pour les projets scientifiques et de services:</u> Le génotype de la plupart des animaux reproducteurs ne devrait pas provoquer de dommages, à condition que la barrière de biosécurité décrite dans la demande reste intacte, ce qui historiquement a été le cas. Certains animaux présenteraient des faiblesses s'ils sont maintenus plus de 6 mois, mais les animaux destinés à être utilisés doivent être transférés vers le projet/protocole x à l'âge de 6 semaines et seront soumis à une évaluation</p>
--	--	--	--

		<p>raffinement et des points limites à appliquer. La page 23 du <a href="#">document de travail sur l'évaluation des projets et l'appréciation rétrospective</a> peut être utile à cet égard.</p> <p>Ces connaissances devraient être prises en compte dans la section suivante en vue de permettre la détermination du degré de gravité.</p>	<p>en cage jusqu'à cette date. Les animaux reproducteurs de cette lignée seront remplacés à l'âge de 6 mois maximum.</p> <p>Les rapports sur le bien-être des animaux GM doivent être tenus à jour pour chaque lignée présentant un phénotype dommageable de façon à garantir une bonne surveillance et une bonne communication.</p> <p><u>Pour les projets scientifiques pertinents et pour les projets de services B et C:</u></p> <p>Étant donné que la surveillance de l'échelle de grimace avec une analgésie appropriée telle que déterminée par le vétérinaire désigné doit être utilisée, on peut s'attendre à un bon contrôle de la douleur pour tous les animaux, de sorte que les incidences de l'implantation et de la vasectomie devraient être faibles, avec un rétablissement complet des comportements normaux dans les 24 heures.</p> <p>La superovulation provoque des douleurs momentanées chez chaque animal avec chacune des injections, mais l'incidence devrait être minime.</p>
c)	<p>une appréciation de la classification des procédures selon leur degré de gravité;</p>	<p>Le demandeur est tenu de donner un avis sur la classification prospective de la gravité de chacune des procédures. Les responsables de l'évaluation de projets doivent vérifier, ou déterminer et réattribuer des degrés de gravité à chacune des procédures (ou séries de procédures) pour qu'elle soit conforme à l'annexe VIII, adaptée au cas spécifique en question conformément à la section II de ladite annexe, et à toute orientation complémentaire de l'UE et/ou des États membres. Lorsqu'il s'agit d'un processus de vérification, il convient de confirmer que les classes attribuées sont correctes.</p>	<p>Nous [les responsables de l'évaluation] partageons le point de vue du demandeur en ce qui concerne les degrés de gravité attribués à la plupart des procédures énumérées. Toutefois, il y a eu un débat sur la gravité probable de certaines lignées atteintes de démyélinisation, en particulier lorsque l'altération et les interventions induisent une évolution vers une affection clinique sévère. Nous sommes convaincus par les arguments présentés en ce qui concerne le suivi, les étapes fixées et l'application de points limites précoces aux différents stades, et après avoir pris en considération les informations de comparaison pertinentes de l'annexe VIII, des orientations de l'UE sur les exemples de gravité et de</p>

			<p>l'article de Zintsch<sup>15</sup>, nous estimons que la procédure x devrait se voir attribuer une gravité prospective de modérée et non de sévère comme l'avait indiqué le demandeur. Nous convenons que les procédures y et z devraient être sévères. Le personnel (scientifique et technique) possède un niveau élevé d'expérience dans ces signes et la détection décrite devrait être bonne.</p> <p>OU</p> <p>Pour les projets de services de type B:</p> <p>Nous partageons le point de vue du demandeur pour ce qui est de la gravité des procédures énumérées. Les lignées conservées ne dépasseront pas la sévérité modérée car tout cas susceptible de passer à sévère sera transféré à l'utilisateur plus de 6 semaines avant le début attendu de signes plus significatifs. Les entreprises s'engagent à ce que des évaluations du bien-être des animaux accompagnent les expéditions d'animaux, afin de permettre à l'utilisateur final d'établir des rapports appropriés. Des effets négatifs inattendus entraîneront des mises à mort sans cruauté.</p>
d)	<p>une analyse dommage-avantage du projet, visant à apprécier si le dommage infligé aux animaux en termes de souffrance, de douleur et d'angoisse est justifié par les résultats escomptés, compte tenu de considérations</p>	<p><b>Cette analyse devrait être réalisée après que TOUS les autres aspects de l'évaluation ont été examinés, étant donné qu'elle ne peut être menée à bien sans que toutes les informations aient été assimilées.</b></p> <p>Les responsables de l'évaluation doivent examiner les pages 25 à 27 du <a href="#">document de travail sur l'évaluation des projets et l'appréciation rétrospective</a>. Les responsables de l'évaluation doivent s'assurer que les avantages liés au domaine scientifique du programme sont réalistes et spécifiques aux procédures décrites en matière de création, d'élevage et d'utilisation des animaux GM (le cas échéant).</p>	<p>Pour un projet scientifique:</p> <p>Ce demandeur n'a pas obtenu d'autorisation dans le passé, mais a travaillé au sein d'un autre groupe expérimenté dans ce domaine avec ces espèces, ce qui augmente les chances de succès. Il a suivi toutes les formations requises telles que décrites dans le document-cadre E&amp;T. L'équipe est petite, mais nous espérons que les objectifs décrits pourront être atteints. Les recherches de PubMed sur le demandeur ont révélé certaines publications dans ce domaine, notamment dans deux revues à très fort impact.</p> <p>Le niveau de suivi décrit et l'utilisation des fiches de notation devraient garantir l'application de points limites appropriés pour circonscrire les</p>

<sup>15</sup> Zintsch, A., Noe, E., Reißmann, M., Ullmann, K., Krämer, S., Jerchow, B., Kluge, R., Gösele, C., Nickles, H., Puppe, A. et Rüllicke, T., [Guidelines on severity assessment and classification of genetically altered mouse and rat lines](#), 2017.

<p>éthiques, et pourra, en définitive, bénéficier aux êtres humains, aux animaux ou à l'environnement;</p>	<p>Le cas échéant, il convient d'évaluer les avantages d'un service centralisé en s'appuyant sur l'expertise et les antécédents du groupe, par rapport à d'autres groupes généralement moins qualifiés chargés de la création, de l'élevage et de la conservation.</p> <p>Le responsable de l'évaluation de la demande de projet est tenu de prendre en considération les dommages que les animaux peuvent ou sont susceptibles de subir au cours du projet.</p> <p>Les dommages examinés ci-dessus doivent être pris en considération</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la probabilité d'effets néfastes chez les descendants, en particulier lors de la création de lignées;</li> <li>- le régime de surveillance; les protocoles d'évaluation du bien-être tenant compte des mesures de raffinement proposées;</li> <li>- le degré de gravité et la méthode employée pour limiter la gravité;</li> <li>- les points limites adaptés et les éléments déclencheurs d'une intervention;</li> <li>- la fréquence/la durée de ces procédures.</li> </ul> <p>Les responsables de l'évaluation devraient aussi prendre en considération le nombre total d'animaux demandés et le nombre d'animaux dont on prévoit qu'ils souffriront au niveau de gravité probable (maximale), ainsi que les proportions qui souffriront dans une moindre mesure, pour évaluer les dommages totaux probables causés par le projet.</p>	<p>dommages au maximum décrit dans la présente demande. Le demandeur s'est engagé à former un nouveau personnel à la lutte contre la maladie et à le superviser directement jusqu'à ce qu'il soit compétent.</p> <p>Il est proposé que jusqu'à 5 400 souris et 10 000 poissons-zèbres soient utilisés dans le cadre de ce projet, environ 400 pour les interventions chirurgicales et le reste pour l'élevage. Seuls 20 % environ des animaux reproducteurs devraient présenter des signes modérés, et 4 % pourraient être sévères, une grande proportion apparaissant normale à l'évaluation en cage ou en bac.</p> <p>À notre avis, les avantages de l'augmentation de la connaissance des effets de la manipulation de la voie p sur le processus de démyélinisation chez les scientifiques dans ce domaine, qui seront diffusés par des publications, des présentations et des collaborations, l'emportent sur les dommages prévus tels qu'ils sont décrits.</p> <p>Pour les projets de services de type B:</p> <p>Ce demandeur a une bonne expérience en matière de production efficace et efficiente de lignées demandées par les clients. Le retour des clients atteste de cette qualité, notamment en gardant à l'esprit qu'il existe des options moins coûteuses. Les recherches de PubMed sur un petit nombre de lignées créées et fournies au cours des cinq dernières années montrent qu'il existe une production scientifique de haute qualité dans des revues prestigieuses qui profitent à la communauté scientifique dans divers domaines. Le groupe a participé à la formation de scientifiques dans le domaine de l'intégrité génétique et de l'élevage de lignées afin de garantir les données scientifiques les plus solides possible.</p> <p>Il s'agit d'une équipe très compétente qui possède une capacité avérée à fournir des résultats qui produisent des lignées GM de manière efficace et efficace pour ceux qui sont moins à même de reproduire ces lignées de qualité. Le niveau de suivi, de formation et d'utilisation de fiches de</p>
--	---	---

	<p>La probabilité de réussite devrait être évaluée, en tenant compte des connaissances et des compétences disponibles et en examinant si le groupe est susceptible d'appliquer des mesures de raffinement et d'assurer un suivi approprié. L'historique des publications et/ou de la production d'animaux GM est pertinent. Existe-t-il des développements nouveaux proposés qui pourraient être moins susceptibles de réussir que ces méthodes établies? Dans certains cas, bien que la probabilité de succès soit plus faible, l'impact potentiel des avantages qui en résulteraient peut être très élevé – par exemple, des techniques nouvelles.</p>	<p>notation garantit que des points limites appropriés sont appliqués pour circonscrire les dommages au maximum décrit dans la présente demande. Il est proposé que jusqu'à 5 400 souris et 10 000 poissons-zèbres soient utilisés dans le cadre de ce projet, environ 400 pour les interventions chirurgicales et le reste pour l'élevage. Seuls 20 % environ des animaux reproducteurs devraient présenter des signes modérés, et 4 % pourraient souffrir de signes sévères, une grande proportion apparaissant normale à l'évaluation en cage ou en bac.</p> <p>Pour une capacité de service avérée à fournir des résultats permettant de fournir des lignées GM de manière efficace et efficace à ceux qui sont moins à même de fournir de telles lignées de haute qualité. Le niveau de suivi, de formation et d'utilisation de fiches de notation garantit que des points limites appropriés sont appliqués pour circonscrire les dommages au maximum décrit dans la présente demande. Il est proposé que jusqu'à 5 400 souris et 10 000 poissons-zèbres soient utilisés dans le cadre de ce projet, environ 400 pour les interventions chirurgicales et le reste pour l'élevage. Seuls 20 % environ des animaux reproducteurs devraient présenter des signes modérés, une grande proportion apparaissant normale à l'évaluation en cage ou en bac.</p> <p>À notre avis, les avantages pour la science, la réduction et le bien-être animal de l'utilisation de cette équipe de haute qualité pour ce service à d'autres scientifiques l'emportent sur les dommages attendus décrits.</p>
e)	une évaluation de toute justification visée aux articles suivants:	
	Article 6 – Méthodes de mise à mort	Il est peu probable qu'il y ait des justifications/exemptions spécifiques qui soient différentes de celles requises dans les autres projets.
	Article 7 – Espèces menacées	Il est peu probable qu'elle soit pertinente pour les projets concernant des animaux GM.
	Article 8 – Primates non humains	Peu fréquent, mais sur demande, une justification minutieuse est nécessaire (voir

		<a href="https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/ege/ege_ethics_of_genome_editing_opinion_publication.pdf">https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/ege/ege_ethics_of_genome_editing_opinion_publication.pdf</a> ).	
	Article 9 – Animaux capturés dans la nature	Sans rapport avec ces projets.	
	Article 10 – Les animaux énumérés à l'annexe I doivent être élevés pour être utilisés dans des procédures, sauf justification contraire.	Sur demande, une justification minutieuse est nécessaire.	
	Article 11 – Animaux d'espèces domestiques errants ou devenus sauvages	Il est peu probable qu'elle soit pertinente pour les projets concernant des animaux GM.	
	Article 12 – Procédures qui devraient être appliquées dans un établissement	Rien ne justifie que ce type de projet soit réalisé en dehors d'un établissement. Il existe d'autres dispositions législatives exigeant le confinement des animaux GM.	
	Article 14 – Recours à l'anesthésie et à l'analgésie	Ces techniques peuvent être spécifiquement couvertes dans la section «raffinement» et/ou avec les effets néfastes des protocoles. Les responsables de l'évaluation de projets doivent déterminer s'il est clair que l'anesthésie et l'analgésie seront administrées pour les procédures chirurgicales effectuées à des fins de création (receveuses d'embryons, vasectomie). Idem pour le	Des descriptions claires des types d'anesthésie/analgésie ainsi que des régimes de surveillance sont décrits, y compris des échelles de grimace. L'avis du vétérinaire désigné est décrit comme ayant été pris au cas par cas. Le vétérinaire a fait preuve d'une bonne connaissance de la pratique moderne dans ce domaine, ce qui donne l'assurance que les animaux disposeront de régimes anesthésiques et analgésiques optimaux.

		génométrie, à moins que la méthode ne soit momentanée et qu'administrer l'analgésie/anesthésie soit plus traumatisant.	L'anesthésie a été considérée pour le marquage auriculaire et signalée comme étant plus traumatisante que la procédure elle-même en l'espèce, car le personnel expérimenté effectue une seule encoche auriculaire par la méthode du poinçonnage; nous partageons ce point de vue.
Article 16 Réutilisation	–	Les animaux élevés en vue de leur utilisation seront transférés vers un protocole d'utilisation (poursuite de l'utilisation et non réutilisation). La réutilisation peut avoir lieu, par exemple des animaux génotypés à l'aide d'une méthode invasive, mais qui se révèlent être de type sauvage et qui ne doivent pas nécessairement servir de témoins. Cela permettra une réduction si ces animaux pouvaient être utilisés à des fins différentes. Si cela est demandé, il doit alors être clairement démontré que les conditions de l'article 16 seront respectées (contraintes de gravité et détermination par un vétérinaire).	Chose inhabituelle, la réutilisation de certains animaux sauvages est prévue. Bien que pratiquant le génotypage par encoches auriculaires, ce groupe utilise des puces d'identification pour faciliter l'établissement de rapports relatifs au suivi continu et, par conséquent, la méthode de prélèvement des tissus aux fins du génotypage est considérée comme une utilisation. Les animaux de type sauvage auxquels a été attribuée une gravité réelle de légère et qui doivent être réutilisés seront vus par le vétérinaire désigné, qui indiquera si l'état de santé général des animaux a été entièrement rétabli. Seuls ceux qui satisfont à ces deux critères doivent être réutilisés pour des procédures dont la gravité ne pourra être pire que modérée. Ces modalités sont conformes aux exigences légales et peuvent être autorisées.
Article 33 exigences en matière de soins et d'hébergement doivent être remplies	–	Les animaux en matière de soins et d'hébergement doivent être remplis <p>Outre le respect de l'annexe III de la directive pour tous les animaux, toute proposition d'hébergement individuel de souris vasectomisées doit être décrite et justifiée.</p> <p>Il convient de préciser que tous les animaux immunodéprimés ou susceptibles d'être immunodéprimés seront gardés dans des CVI (méthode la plus raffinée), si cela est approprié.</p> <p>Toutes les exigences particulières en matière d'élevage et/ou de soins qui sont pertinentes pour la ou les lignées GM à autoriser doivent être incluses.</p>	Il est indiqué que tous les animaux seront détenus conformément aux normes de l'annexe III, à l'exception des suivantes: l'hébergement individuel de mâles vasectomisés adultes matures a été justifié par le fait que la séparation au cours de l'accouplement peut ne pas permettre le regroupement de fratries lorsque ceux-ci ne sont pas présents dans des couples reproducteurs. Nous convenons que ce dispositif peut s'avérer nécessaire pour certains animaux, et que le groupe de recherche prend les mesures qu'il peut prendre pour conserver le logement social dans la mesure du possible. <p>L'hébergement individuel de certains animaux après l'attribution de l'étude est attendu. Le couplage avec des animaux de type sauvage fait actuellement l'objet d'une tentative dans le cadre des critères de conception expérimentale, mais cela n'a pas encore été perfectionné, de sorte que l'utilisation partielle de logements individuels dans ce contexte</p>

			<p>devrait être justifiée à l'heure actuelle. Cette utilisation ne durera pas plus de trois semaines, car les points limites scientifiques seront atteints d'ici là.</p> <p>Les petits homozygotes de la lignée x sont connus comme étant particulièrement petits et, par conséquent, le sevrage ne se produira pas avant le 28<sup>e</sup> jour.</p>
f)	<p>une détermination de la nécessité de procéder à une appréciation rétrospective du projet et le moment auquel celle-ci doit intervenir.</p>	<p>Cela ne sera généralement pas nécessaire pour ce type de projet. Toutefois, si un protocole d'élevage sévère est nécessaire, une appréciation rétrospective sera requise.</p>	<p>Pour un projet scientifique: Une appréciation rétrospective est requise en raison de la procédure sévère y.</p> <p>Pour un projet de services: Aucune appréciation rétrospective n'est requise. [Pour autant qu'il n'y ait pas de procédures sévères prévues, ce qui est généralement le cas.]</p>

## Annexe III – Bibliographie

Références bibliographiques utiles pour appréhender certains aspects du présent document.

- Benavides, F., Rüllicke, T., Prins, J. B., Bussell, J., Scavizzi, F., Cinelli, P., Herault, Y., et Wedekind, D., [«Genetic quality assurance and genetic monitoring of laboratory mice and rats: FELASA Working Group Report»](#), *Lab Anim* 54(2), 2020, p. 135-148.
- Bonaparte, D., Cinelli, P., Douni, E., Hérault, Y., Maas, M., Pakarinen, P., Poutanen, M., Santos Lafuente, M. et Scavizzi, F., groupe de travail de la Fédération des associations européennes des scientifiques chargés des animaux de laboratoire (FELASA – Federation of European Laboratory Animal Science Associations), [«FELASA guidelines for the refinement of methods for genotyping genetically-modified rodents: a report of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group»](#), *Lab Anim* 47(3), juillet 2013, p. 134-145.
- Bussell, J., Wells, S. E., [«Talking welfare: the importance of a common language»](#), *Mamm Genome* 26: 482-485, 2015.
- Cui, Y., Xu, J., Cheng, M., Liao, X. et Peng S., [Review of CRISPR/Cas9 sgRNA Design Tools](#), *Interdiscip Sci* 10:455–465, 2018.
- Eggel, M. et Walker, R., [Replacement or Reduction of Gene-Edited Animals in Biomedical Research: A Comparative Ethics and Policy Analysis](#), *N. C. Law Rev.* 97, 1241, 2019.
- Commission européenne, [Rapport de 2019 relatif aux statistiques concernant l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne en 2015-2017](#), 2020.
- Commission européenne, [Commission staff working document SWD\(2017\) 353 final/2](#), 2017.
- Commission européenne, [Rapport sur la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne](#), 2020.
- Commission européenne, [Examples to illustrate the process of severity classification, day-to-day assessment and actual severity assessment](#), 2013.
- Commission européenne, [Working document on genetically altered animals](#), 2013.
- Commission européenne, [Décision d'exécution 2012/707/UE de la Commission telle que modifiée par la décision d'exécution 2014/11/UE](#), 2012.
- Institut fédéral d'évaluation des risques, [Severity Assessment of genetically altered mice and rats - Version 2: Recommendation no. 002/2016 by the National Committee \(TierSchG\)](#), 2016.
- Institut fédéral d'évaluation des risques, [Severity assessment of genetically altered fish \(bony fish, teleost fish\): Recommendation No. 001/2015 by the National Committee \(TierSchG\)](#), 2015.
- Fentener van Vlissingen, J. M., Borrens, M., Girod, A., Lelovas, P., Morrison, F. et Torres, Y. S., [«The reporting of clinical signs in laboratory animals, FELASA Working Group Report»](#), *Lab Anim* 49, 2015, p. 267-283.
- Grune, B., Hensel, A. et Schönfelder, G., [«Rules for assessing pain in lab animals»](#), *Nature* volume 512, 2014, p. 28.

- Hawkins, P., Morton, D. B., Burman, O., Dennison, N., Honess, P., Jennings, M., Lane, S., Middleton, V., Roughan, J. V., Wells, S., Westwood, K., groupe de travail conjoint du Royaume-Uni sur le raffinement BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW, [\*«A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement, Lab Anim 45\(1\), 2011, p. 1-13.\*](#)
- International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice et Rat Genome and Nomenclature Committee, [\*Guidelines for nomenclature of mouse and rat strains\*](#), 2018.
- International Society for Transgenic Technology (ISTT), [\*Advanced Protocols for Animal Transgenesis\*](#), Springer-Verlag, 2011.
- International Society for Transgenic Technologies (ISTT), [\*Statement of Principles - Achieving the 3Rs through responsible work with animals\*](#), 2018.
- Naranjo, A., Pintado, B., et le groupe de travail SECAL, [\*Guía práctica para la implementación de la Directiva 2010/63 aplicada a los animales genéticamente alterados; Animales de Laboratorio\*](#), 2017.
- Autorités nationales compétentes pour la mise en œuvre de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, [\*Working document on a severity assessment framework\*](#), 2012.
- Comité national des Pays-Bas pour la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, [\*Genetically modified animals killed in stock\*](#), 2015.
- Département des animaux de laboratoire de la RSPCA, [\*Implementing the 3Rs\*](#), 2014.
- Rose, M., Everitt, J., Hedrich, H., Schofield, J., Dennis, M., Scott, E., Griffin, G., groupe de travail du Conseil international pour la science des animaux de laboratoire sur l'harmonisation, [\*«ICLAS Working Group on Harmonization: international guidance concerning the production care and use of genetically-altered animals»\*](#), *Lab Anim* 47(3), juillet 2013, p. 146-152.
- Tröder, S., Ebert, L., Butt, L., Assenmacher, S., Schermer, B. et Zevnik, B., [\*«An optimized electroporation approach for efficient CRISPR/Cas9 genome editing in murine zygotes»\*](#), *Plos One*, 2018.
- Ministère de l'intérieur britannique, [\*Efficient Breeding of Genetically Altered Animals Assessment Framework\*](#), 2018.
- Wells, D. J., Playle, L. C., Enser, W. E. J., Flecknell, P. A., Gardiner, M. A., Holland, J., Howard, B. R., Hubrecht, R., Humphreys, K. R., Jackson, I. J., Lane, N., Maconochie, M., Mason, G., Morton, R., Raymond, V., Robinson, V., Smith, J. A. et Watt, N., [\*«Assessing the welfare of genetically altered mice»\*](#), *Lab. Anim.* 40, 2006, p. 111-114.
- Zintzsch, A., Noe, E., Reißmann, M., Ullmann, K., Krämer, S., Jerchow, B., Kluge, R., Gösele, C., Nickles, H., Puppe, A. et Rüllicke, T., [\*«Guidelines on severity assessment and classification of genetically altered mouse and rat lines»\*](#), *Lab. Anim.* 51, 2017, p. 573-582.
- Zintzsch, A., Noe, E. et Grimm, H., [\*«Navigating Uncertainties: How to Assess Welfare and Harm in Genetically Altered Animals Responsibly-A Practical Guideline»\*](#), *Animals* 10(5), 2020, p. 857.

## Annexe IV – Glossaire

Termes	Signification
AC	Autorité compétente
ADN	Acide désoxyribonucléique: la substance dont les gènes sont constitués.
Âge à l'apparition de la maladie	Âge auquel les signes d'une maladie ou d'un trouble apparaissent pour la première fois chez un animal.
Allèle	L'une des différentes formes d'un gène occupant un locus donné sur un chromosome.
Animaux exposés pour la première fois	Animaux utilisés pour la première fois dans le cadre d'une expérience.
Appréciation rétrospective	Évaluation réalisée à la fin du projet par les autorités compétentes afin de déterminer: a) si les objectifs du projet ont été réalisés; b) les dommages infligés aux animaux, y compris le nombre et les espèces des animaux utilisés et la gravité des procédures; et c) les éléments qui peuvent contribuer à renforcer l'application des exigences de remplacement, de réduction et de raffinement. Voir directive 2010/63/CE, article 39.
AWB	Animal welfare body (Cellule chargée du bien-être des animaux)
Biopsie auriculaire	Collecte de tissus auriculaires
Biopsie de la phalange distale	Amputation d'une seule phalange distale d'un doigt, réalisée uniquement dans des circonstances particulières et justifiées aux fins du génotypage et du recensement des animaux immatures.
Biopsie/raccourcissement de la queue	Procédure plus ancienne pour le génotypage des animaux transgéniques, qui consiste à découper la partie distale de la queue de l'animal.
Caractérisation génétique	La détection et la description de la présence de certains caractères génétiques (par exemple, les allèles) dans un organisme.
Cellules SE	Les cellules-souches embryonnaires (cellules SE ou CSE) sont des cellules-souches pluripotentes dérivées de la masse cellulaire interne d'un blastocyste (embryon au stade préimplantatoire).

<p>Classification des procédures selon leur degré de gravité</p>	<p>Conformément au rapport final (2009) du groupe de travail d'experts sur la classification des procédures scientifiques menées sur des animaux selon leur degré de gravité: «Une classe de gravité doit être attribuée à chaque procédure à l'appui de l'analyse dommage-avantage du projet.</p> <p>Le degré de gravité d'une procédure est déterminé en fonction de l'intensité de la douleur, de la souffrance, de l'angoisse ou du dommage durable qu'un animal risque de subir au cours de la procédure. La procédure consiste en une combinaison d'un ou de plusieurs actes techniques effectués sur un animal qui peuvent lui causer une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables. La détermination d'une classe de gravité tient compte de toute intervention ou manipulation concernant l'animal dans le cadre d'une procédure donnée. La classe de gravité est fondée sur les effets les plus graves que risque de subir un animal donné après mise en œuvre de toutes les mesures de raffinement appropriées».</p>
<p>Commensal</p>	<p>Organisme qui vit auprès d'un autre organisme ou au sein de celui-ci, et profite de ses aliments sans lui nuire ni lui bénéficier.</p>
<p>Conventionnel</p>	<p>Dépend du contexte. Dans le cas de l'hébergement des animaux, il s'agirait de cages sans couvercle filtrant avec des niveaux plus faibles de contrôle de l'hygiène et des maladies et de dépistage sanitaire, à l'exclusion, par exemple, des cages ventilées individuellement et de la redériveration.</p>
<p>Création de nouveaux animaux GM</p>	<p>Le développement délibéré/intentionnel d'une nouvelle lignée GM (par exemple, insertion/suppression/édition génétique, mutagenèse chimique ou autre manipulation d'un gamète ou d'un embryon, ou croisement de deux lignées préexistantes).</p>
<p>Cre-lox</p>	<p>Technique de biologie moléculaire utilisée pour effectuer des suppressions, des insertions, des translocations et des inversions sur des sites spécifiques du génome. Permet l'édition génomique de tissu spécifique et/ou l'édition</p>

	contrôlée dans le temps, ce qui n'est pas possible avec la technique CRISPR-Cas9. Cette technique nécessite le croisement de deux lignées GM pour activer le changement génétique.
CRISPR-Cas9	Technique de biologie moléculaire permettant l'édition du génome contrôlée dans l'espace dans presque tous les organismes.
Cryoconservation	Stratégie de conservation d'échantillons de matériel génétique animal (généralement sperme, ovocytes ou embryons) à des températures très basses.
CVI	Cages ventilées individuellement.
Dystocie	«Accouchement laborieux»: lorsqu'un fœtus ne quitte pas le bassin pendant la naissance en raison de facteurs physiques, malgré la contraction de l'utérus.
Effet hors cible, OTE	Effet hors cible: modifications génétiques non spécifiques et non souhaitées, par exemple activité du gène dans un tissu non ciblé, ou perturbation d'un gène complètement différent du fait de l'insertion aléatoire de matériel génétique dans celui-ci.
EM	État membre
Encoche auriculaire	Technique d'identification/de génotypage des rongeurs à l'aide d'une pince spéciale consistant à réaliser soit une petite encoche (0,5 à 2 mm) près du bord de l'oreille soit un trou au milieu de l'oreille. La position de la marque détermine le numéro d'identification selon un système prédéterminé (par exemple, le système décrit par Hogan <i>et al.</i> dans l'article intitulé «Manipulating the Mouse Embryo – A Laboratory Manual» ( <i>CSH laboratory Press</i> , 1994) permet d'identifier jusqu'à 99 animaux différents).
Études sur l'ensemble de la durée de vie	Observations scientifiques et sur le bien-être concernant des animaux GM et des animaux témoins de type sauvage sur l'ensemble de la durée de vie attendue pour les animaux témoins de type sauvage.
Évaluation du bien-être	Évaluation complète permettant de révéler les préoccupations en matière de bien-être. Elle permet de déterminer les besoins en matière

	d'élevage et de soins spécialisés et peut faciliter la distinction entre les lignées dommageables et les lignées non dommageables. Voir la définition plus détaillée à la section 5, partie 2, des présentes orientations. Des informations détaillées sur la manière de procéder à l'évaluation du bien-être figurent dans la partie 3 des présentes orientations.
FIV	Fécondation <i>in vitro</i> .
Gamètes	Les gamètes sont des cellules reproductrices matures d'un organisme (spermatozoïdes, ovules).
Gène rapporteur	Les gènes rapporteurs sont des gènes qui permettent de détecter ou de mesurer l'expression de gènes. Ils peuvent être fusionnés avec des séquences régulatrices ou des gènes présentant un intérêt pour signaler la localisation ou les niveaux d'une expression. Parmi les gènes rapporteurs figurent les gènes qui codent des protéines fluorescentes et les enzymes qui convertissent des substrats invisibles en produits luminescents ou colorés.
Génotypage	Le processus de détermination des différences dans la composition génétique (génotype) d'un individu en examinant la séquence d'ADN de celui-ci à l'aide d'essais biologiques et en la comparant à une séquence de référence. Le génotypage n'est pas une méthode d'identification.
GTE	Groupe de travail d'experts
Hétérozygote	Un individu ayant des allèles différents sur un locus particulier.
Homozygote	Un individu ayant des allèles identiques sur les locus des chromosomes homologues.
Hydrocéphalie	Pathologie dans laquelle une quantité excessive de <a href="#">liquide cébrospinal</a> s'accumule dans le <a href="#">cerveau</a> . Cette accumulation entraîne généralement une <a href="#">hypertension intracrânienne</a> .
Intégrité génétique	La qualité attribuée à une population d'animaux lorsque sa composition génétique est fidèle à la lignée d'origine. Le maintien de l'intégrité génétique d'un modèle d'animal de laboratoire est essentiel pour améliorer la

	reproductibilité des différentes expériences de recherche. L'intégrité peut être menacée par la contamination génétique, la dérive génétique, la sélection involontaire et les erreurs de marquage. L'intégrité peut être assurée par le contrôle génétique [à l'aide de marqueurs biochimiques, d'une analyse phénotypique ou, plus récemment, d'ADN microsatellite ou d'une analyse du polymorphisme sur un seul nucléotide (SNP)] et une gestion adéquate des colonies.
Isogénique	Deux lignées sont dites isogéniques lorsqu'elles ont exactement la même composition génétique. Se dit également de lignées dont la composition génétique est identique à l'exception d'un gène (celui qui est étudié).
JAF	Jours après la fertilisation
Lepr	Souris homozygotes pour la mutation spontanée du diabète (Leprdb) qui souffrent d'obésité morbide, d'hyperglycémie chronique et d'atrophie des cellules pancréatiques bêta et qui deviennent hypoinsulinémiques.
Lignée	Séquence de générations d'individus qui transmettent et héritent d'une série de facteurs génétiques déterminant des caractéristiques individuelles.
Lignée ancienne	Lignée animale plus ancienne qui a été produite d'une manière qui ne pouvait garantir la monoclonalité.
Lignée conditionnelle	Lignée GM qui contient des mutations qui peuvent être introduites/activées de manière limitée dans l'espace (par exemple, au moyen de la technologie cre-lox, voir ci-dessous).
Lignée dommageable	Lignée animale avec un phénotype dommageable.
Lignée établie	Une nouvelle souche ou lignée d'animaux GM est considérée comme «établie» lorsque la transmission de la modification génétique est stable, soit après deux générations au moins, et lorsqu'une première évaluation du bien-être a été réalisée et que le caractère dommageable ou non dommageable de cette lignée a été déterminé.

Lignée immunodéprimée	Lignée GM incapable de développer une réponse immunologique normale à la présence d'antigènes étrangers.
Lignée inductible	Lignée génétiquement modifiée pour contenir des informations génétiques silencieuses qui peuvent être induites (c'est-à-dire activées) de manière temporaire par le scientifique. Le gène d'intérêt n'est exprimé qu'après activation en donnant à l'animal un agent d'induction spécifique (par exemple, de la tétracycline). La manipulation du gène ne produira aucun effet néfaste tant que le gène n'est pas exprimé de cette manière.
Lignée rapportrice	Lignée animale transportant un gène rapporteur afin de pouvoir suivre l'expression génique in vivo.
Lignée réprimée	Lignée dans laquelle une activité génique a été désactivée (par opposition à une «lignée activée»).
LIGNÉES	Animaux GM (transgéniques, knock-out ou résultant d'autres formes de modification génétique) et mutants naturels ou induits.
Microphthalmie	Trouble du développement qui se manifeste par un œil ou deux yeux de taille plus petite que la normale.
Mosaïcisme	Présence de deux ou plusieurs types cellulaires ayant des génotypes différents chez le même individu. Le mosaïcisme peut apparaître chez un seul individu à la suite d'une mutation postzygotique. Il peut également résulter de l'introduction de cellules SE dans un blastocyste, ce qui entraîne le développement d'un individu composé de cellules de différentes lignées.
Panel d'intégrité génétique	Ensemble de points définis et uniques dans l'ensemble du génome de la souche de fond requise devant faire l'objet d'un contrôle visant à évaluer l'intégrité génétique. Les bases et les séquences seront réparties uniformément sur les chromosomes autosomiques.
PCN	Point de contact national
Pénétrance du phénotype	La proportion d'individus présentant un caractère spécifique (phénotype) associé à un allèle.

PFV	Protéine fluorescente verte: fréquemment utilisée comme rapporteur d'expression (par exemple, dans un type de cellule particulier, car la PFV peut être visualisée par microscopie à fluorescence).
Phénotype	Les propriétés physiques observables d'un organisme; il s'agit notamment de l'apparence, du développement et du comportement de l'organisme.
Phénotype dommageable	Animal ou lignée susceptible de subir, du fait d'une modification génétique, une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables équivalents ou supérieurs à ceux causés par l'introduction d'une aiguille conformément aux bonnes pratiques vétérinaires.
PI	Dépend du contexte. Propriété intellectuelle ou intrapéritonéal.
Procédure	L'article 3 de la directive 2010/63/UE définit le terme «procédure» comme se référant à «toute utilisation, invasive ou non, d'un animal à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques [...] susceptible de causer à cet animal une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables équivalents ou supérieurs à ceux causés par l'introduction d'une aiguille conformément aux bonnes pratiques vétérinaires». À ce titre, la directive considère la création et la conservation d'une lignée d'animaux GM comme une «procédure» scientifique, si la naissance ou l'éclosion peut causer à l'animal une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables équivalents ou supérieurs à ceux causés par l'introduction d'une aiguille conformément aux bonnes pratiques vétérinaires.
Projet de services	Projet de fourniture d'un service à d'autres utilisateurs scientifiques en vue de créer et de caractériser des lignées GM jusqu'à ce qu'elles soient établies, et/ou d'élever et de conserver des lignées GM dommageables établies afin de fournir des groupes de recherche scientifique.
Projet multiple à caractère générique	À partir du document de travail sur certains articles spécifiques de la directive 2010/63/UE,

	<p>note relative à l'article 40: «[C]ertaines catégories de projets requièrent l'application d'une série de procédures standard à des fins particulières. Ces projets sont parfois appelés "projets multiples à caractère générique". Les procédures sont généralement bien établies et les conséquences probables sur les animaux sont bien comprises et peuvent être dûment contrôlées. Il est peu probable que des questions nouvelles ou controversées particulières soient soulevées au cours de l'évaluation du projet. Comme dans le cas de la procédure administrative simplifiée visée à l'article 42, les procédures envisagées dans le cadre de projets multiples à caractère générique sont requises pour satisfaire aux exigences réglementaires OU nécessaires à la production ou à la réalisation de diagnostics à l'aide de méthodes établies.»</p>
<p>Proportion mendélienne</p>	<p>La proportion d'occurrence de divers phénotypes dans tout croisement concernant des caractères contrôlés par un marqueur génétique sur un seul locus (caractères mendéliens). Exemple: lorsque deux parents (génération P) qui diffèrent par une caractéristique génétique pour laquelle ils sont tous deux homozygotes (porteurs du même allèle sur les deux chromosomes) sont accouplés l'un avec l'autre, tous les descendants de la première génération (F1) sont égaux pour ce qui est de la caractéristique examinée dans le génotype (tous sont hétérozygotes) et du phénotype présentant le caractère dominant. Lorsque des individus de la génération F1 sont croisés, les descendants de la génération F2 diffèrent sur le plan du génotype et du phénotype. Dans une transmission dominante-récessive, 25 % en moyenne sont homozygotes avec le caractère dominant, 50 % sont hétérozygotes avec le caractère dominant du phénotype (porteurs génétiques), et 25 % sont homozygotes avec le caractère récessif et expriment donc le caractère récessif du phénotype. Le rapport</p>

	génomique est de 1:2:1, tandis que le rapport phénotypique est de 1.
Redériver	L'enlèvement d'organismes fortuits, tels que des virus, des bactéries et des parasites, de lignées animales de laboratoire, généralement par la superovulation du stock infecté et la réimplantation d'embryons dans des mères de substitution qui présentent un statut sanitaire élevé.
RNT	Résumé non technique d'un projet: afin de veiller à l'information du public, des données objectives sur les projets utilisant des animaux vivants doivent être rendues publiques dans un langage non scientifique. (Directive 2010/63/UE, article 43)
Souche	Synonyme de «lignée».
Souche de fond	Souche de souris de type sauvage utilisée pour la création de gamètes/embryons aux fins d'une modification génétique et pour le rétrocroisement.
Souris OB/OB ou obèse	Souris mutante qui se nourrit de manière excessive en raison de mutations du gène responsable de la production de leptine et devient profondément obèse. C'est un modèle animal de diabète de type II.
Superovulation	Processus consistant à induire chez une femelle la libération d'un nombre d'ovules supérieur à la normale.
TALENs	Les nucléases effectrices de type activateur de transcription ( <i>Transcription activator-like effector nucleases</i> -TALENs) sont des enzymes de restriction qui peuvent être conçues pour couper l'ADN au niveau d'une séquence spécifique.
TNCE	Transfert non chirurgical d'embryons Technique consistant à insérer un tube souple à travers le col utérin d'une souris pour implanter des embryons (blastocystes) dans l'utérus.
Trois R/3R	Remplacement, réduction, raffinement
Type sauvage (parfois abrégé en WT dans les documents de recherche)	Animal qui n'a subi aucune modification génétique.
Utilisation, réutilisation et poursuite d'une utilisation	- L'«utilisation» d'un animal dans le cadre d'un projet s'étend du moment où la procédure (ou la première procédure/technique d'une série)

	<p>lui est appliquée jusqu'au moment où les observations, ou la collecte de données (ou d'autres produits) effectuée à des fins scientifiques particulières (généralement une seule expérience ou un seul essai), sont terminées.</p> <p>- Le terme «réutilisation» désigne l'utilisation ultérieure d'un animal ayant déjà subi une procédure (ou une série de procédures/techniques) à des fins scientifiques particulières. L'article 16 définit la réutilisation comme le fait d'utiliser dans une nouvelle procédure un animal déjà utilisé, lorsqu'un autre animal auquel aucune procédure n'a été appliquée précédemment pourrait aussi être utilisé. L'article 16 définit également les circonstances dans lesquelles un animal peut être réutilisé.</p> <p>- La notion de «poursuite d'une utilisation» n'est pas définie dans la directive, mais peut servir à décrire la situation dans laquelle l'«utilisation» unique d'un animal s'étend sur plus d'un projet ou sur différentes procédures au sein d'un même projet. Elle est expliquée plus en détail à l'annexe III, partie B, section B, point 2.2.3, de la décision (UE) 2020/569. Cette disposition peut simplifier les demandes d'autorisation de projets et éviter les répétitions inutiles. La poursuite de l'utilisation est couramment pratiquée avec les animaux GM passant d'une procédure d'«élevage» à une procédure d'«utilisation».</p>
Vasectomie	Intervention chirurgicale de stérilisation d'un animal au cours de laquelle le cordon spermatique est coupé afin d'empêcher le passage du sperme tout en conservant les testicules.
ZFNs	Les nucléases à doigt de zinc ( <i>Zinc finger nucleases</i> - ZFNs) sont des protéines synthétiques utilisées pour le ciblage des gènes.

## **COMMENT PRENDRE CONTACT AVEC L'UNION EUROPÉENNE?**

### **En personne**

Dans toute l'Union européenne, des centaines de centres d'information Europe Direct sont à votre disposition. Pour connaître l'adresse du centre le plus proche, visitez la page suivante: [https://europa.eu/european-union/contact\\_fr](https://europa.eu/european-union/contact_fr)

### **Par téléphone ou courrier électronique**

Europe Direct est un service qui répond à vos questions sur l'Union européenne. Vous pouvez prendre contact avec ce service:

- par téléphone:
- via un numéro gratuit: 00 800 6 7 8 9 10 11 (certains opérateurs facturent cependant ces appels),
- au numéro de standard suivant: +32 22999696;
- par courrier électronique via la page [https://europa.eu/european-union/contact\\_fr](https://europa.eu/european-union/contact_fr)

## **COMMENT TROUVER DES INFORMATIONS SUR L'UNION EUROPÉENNE?**

### **En ligne**

Des informations sur l'Union européenne sont disponibles, dans toutes les langues officielles de l'UE, sur le site internet Europa à l'adresse [https://europa.eu/european-union/index\\_fr](https://europa.eu/european-union/index_fr)

### **Publications de l'Union européenne**

Vous pouvez télécharger ou commander des publications gratuites et payantes à l'adresse <https://op.europa.eu/fr/publications>. Vous pouvez obtenir plusieurs exemplaires de publications gratuites en contactant Europe Direct ou votre centre d'information local ([https://europa.eu/european-union/contact\\_fr](https://europa.eu/european-union/contact_fr)).

### **Droit de l'Union européenne et documents connexes**

Pour accéder aux informations juridiques de l'Union, y compris à l'ensemble du droit de l'UE depuis 1952 dans toutes les versions linguistiques officielles, consultez EUR-Lex à l'adresse suivante: <http://eur-lex.europa.eu>

### **Données ouvertes de l'Union européenne**

Le portail des données ouvertes de l'Union européenne (<http://data.europa.eu/euodp/fr>) donne accès à des ensembles de données provenant de l'UE. Les données peuvent être téléchargées et réutilisées gratuitement, à des fins commerciales ou non commerciales.



Office des publications  
de l'Union européenne