



Rapport d'activité

Comité d'éthique et de précaution
De l'INRA

COMEPRA

Janvier 1999 – février 2000

Institut National de la Recherche Agronomique

147, rue de l'Université - 75338 Paris cedex 07 - Tél. : 01 42 75 90 00 - Télécopie : 01 47 05 99 66

Rapport d'activité

Comité d'éthique et de précaution de l'INRA

COMEPRRA

Janvier 1999 - février 2000

SOMMAIRE :

I. Création du COMEPRA	3
1. Exposé des motifs présenté au Conseil d'Administration de l'INRA	3
2. Décision du Conseil d'Administration du 10 décembre 1998	5
3. Composition du Comité	6
4. Première proposition de sujets à soumettre au COMEPRA	6
II. Activité du COMEPRA	9
1. Mise en place du Comité et choix des premiers thèmes de réflexion	9
<i>a) Installation du Comité : ses missions et ses modalités de fonctionnement</i>	<i>9</i>
<i>b) Elargissement de la composition du Comité</i>	<i>9</i>
<i>c) Thèmes de réflexion prioritaires des prochaines réunions</i>	<i>10</i>
<i>d) Auditions de spécialistes de l'INRA</i>	<i>10</i>
<i>e) Exposés des membres du Comité</i>	<i>14</i>
2. Recherche d'une méthode de travail	
<i>a) Discussion sur la méthode de travail, introduite par un exposé de J.P. Dupuy</i>	<i>15</i>
<i>b) la méthode de travail pratiquée par le Comité : une première expérience</i>	<i>16</i>
3. Avis du Comité relatif au clonage animal	16
<i>a) Exposé des questions écrites posées par J.P. Renard</i>	<i>16</i>
<i>b) Discussion et élaboration d'un avis</i>	<i>17</i>
4. Consultations du COMEPRA	19
<i>a) Devenir des produits issus des recherches sur le clonage et les OGM</i>	<i>19</i>
<i>b) Avis relatif à la mise en place de comités d'éthique en expérimentation animale</i>	<i>20</i>
Annexe : Chronique des réunions et des ordres du jour	23

I. Création du COMEPRA

La création du Comepra a été le fruit d'une réflexion en plusieurs étapes. On trouvera dans cette première partie divers textes qui ont marqué ce processus, et qui n'émanent donc pas du Comité lui-même¹.

1. Exposé des motifs présenté au Conseil d'Administration de l'INRA

L'extraordinaire accélération des sciences et des techniques ces dernières années, en particulier dans le domaine des sciences du vivant marqué par l'essor des biotechnologies, l'ampleur de leurs applications actuelles ou potentielles, ainsi qu'un certain nombre de crises récentes, ont renouvelé la nature des relations Science-Société et le questionnement de la société civile sur les bienfaits ou les risques – réels, supposés ou redoutés – du progrès scientifique.

Dans ce contexte, diverses instances ont été mises en place, tant au niveau national qu'europpéen, pour se pencher sur les questions d'éthique liées aux retombées des sciences, ainsi que pour veiller au respect du principe de précaution dans l'exercice des activités de recherche et d'expérimentation.

Sans qu'il soit question de faire double emploi avec ces instances externes, il apparaît nécessaire de disposer d'une instance de réflexion indépendante mais spécifique pour examiner les questions d'éthique relatives aux applications de la recherche agronomique que l'INRA développe ou projette de développer, au travers de ses programmes.

Cette proposition est conforme aux intentions exprimées par Monsieur le Ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de la Technologie devant le Comité interministériel de la recherche scientifique et technique du 15 juillet 1998.

Compte-tenu de ses missions et de son caractère finalisé, l'INRA a en effet plusieurs spécificités justifiant la mise en place d'un tel comité auprès de l'Institut.

Une première spécificité de l'INRA est de pouvoir diffuser à grande échelle et avec efficacité des applications issues de la recherche fondamentale. Si chacun s'accorde à penser que l'évaluation des résultats scientifiques doit être effectuée par des pairs, l'impact des applications sur la société civile doit pouvoir être réfléchi par une instance pouvant exprimer la sensibilité et le questionnement de cette dernière eu égard aux questions d'éthique et d'acceptabilité que peuvent soulever certaines applications. Ceci est d'autant plus important que l'écart entre acquisition des connaissances et passage aux applications peut,

dans la pratique, s'avérer malaisé, voire relativement flou.

Une deuxième spécificité de l'INRA est d'intervenir dans des domaines qui concernent directement nos concitoyens : environnement, relations de l'homme avec son alimentation ou avec la nature, bien-être animal,...

Cette seconde caractéristique milite également pour une réflexion spécifique qui puisse concourir à gérer plus convenablement l'information à destination notamment du grand public.

Il est donc proposé de mettre en place à l'INRA un comité d'éthique et de précaution, chargé d'examiner les problèmes d'éthique que peuvent susciter certains des travaux de l'Institut et de construire une réflexion sur les relations Science-Société dans le domaine de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement.

Ce comité serait constitué uniquement de personnalités extérieures, choisies *intuitu personae* parmi des personnalités scientifiques reconnues ou au sein de la société civile, et ayant intérêt et compétence sur ces questions d'éthique.

Afin d'assurer le lien avec le Conseil d'Administration de l'INRA et d'éclairer les décisions que celui-ci peut prendre en matière d'orientation de la politique de recherche l'Institut et de programmes généraux d'activités (cf art. R 831 – 6 du code rural), ce Comité serait placé auprès du Président du Conseil d'Administration qui en désignerait les membres après consultation du Conseil d'Administration.

Ce "Comité des sages" n'aurait bien entendu qu'un rôle purement consultatif. Il formulerait des avis et des recommandations qui seraient communiqués au Président de l'Institut et au Conseil d'Administration, ainsi qu'à la Direction Générale de l'INRA. Il pourrait toutefois décider de rendre publics ses avis ou rapports, dans un souci de transparence et ceci en cohérence avec la nécessaire indépendance de cette instance qui seule peut garantir sa crédibilité.

Ce Comité aurait, en substance, une mission de réflexion, de sensibilisation et au besoin d'alerte sur certaines applications des recherches conduites à l'INRA, les questions qu'elles suggèrent et leur perception potentielle par la société civile.

1. Tout au long de ce document, la typographie permet d'identifier l'origine et le statut des textes : les passages présentés en deux colonnes émanent de sources diverses extérieures au Comité ; les passages présentés en pleine page sont tirés des travaux du Comité (débat et exposés préparés par ses membres). Les avis formels du Comité sont encadrés.

Ce Comité, qui pourrait soit être saisi à la demande du Conseil d'Administration, du Président de l'Institut, du Président du Conseil Scientifique ou du Directeur Général, doit aussi pouvoir s'auto-saisir.

La saisine directe du Comité par les agents de l'INRA a été écartée dans le souci d'éviter l'encombrement de son ordre du jour par des demandes insuffisamment justifiées, mais les agents ont néanmoins la possibilité de soumettre des questions au Comité par l'intermédiaire de l'une ou l'autre des voies de saisine ainsi prévues, sous réserve de convaincre les personnes concernées de la pertinence de ces questions.

Il n'entrerait pas dans les missions du Comité de contrôler le respect des règles de déontologie professionnelle ou de communication scientifique par les chercheurs et les unités de l'INRA. Pas davantage n'aurait-il d'autorité directe quelconque sur ceux-ci.

Ces questions ressortissent en effet du rôle de la Direction Générale de l'Institut. En complément à la création du Comité d'éthique, leur meilleure prise en charge doit faire l'objet d'une réflexion interne pouvant déboucher sur la mise en place d'une instance interne spécifique.

On trouvera en annexes à la présente note :

i) le projet de décision qui aurait vocation à instaurer ce Comité, sous réserve de l'accord du Conseil d'Administration,

ii) les propositions relatives à sa composition princeps, étant précisé que – sur proposition de cette instance dans sa configuration initiale et de son Président – ce Comité serait appelé d'une part, à s'élargir à d'autres membres (dans la limite de 12 pour garantir son efficacité) et d'autre part, à élaborer son propre règlement intérieur pour préciser son mode de fonctionnement.

Un premier rapport du Comité sera présenté au Conseil d'Administration dès la fin de sa première année d'installation.

En conséquence, il est demandé au Conseil d'Administration de donner son accord à la mise en place d'un Comité d'éthique et de précaution à l'INRA et de donner pouvoir au Président de l'Institut et au Directeur Général pour prendre toute mesure nécessaire à sa création et à son fonctionnement.



2. Décision du Conseil d'Administration du 10 décembre 1998

Le Président et le Directeur général de l'Institut national de la recherche agronomique,

- vu les articles R*831-1 et suivants du Code Rural relatifs à l'Institut national de la recherche agronomique,
- vu la délibération du Conseil d'Administration de l'INRA en sa séance du 10 décembre 1998,

décident :

Article 1^{er}. Un Comité d'Ethique et de Précaution pour les applications de la recherche agronomique (COMEPRA) est créé à l'INRA.

Instance consultative indépendante, ce comité a pour mission de réfléchir aux relations entre la science et la société dans le domaine de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement, aux impacts et à l'acceptabilité - au plan éthique - des applications de la recherche agronomique pour la société civile, et de formuler des avis et recommandations dans ce cadre.

Il peut conseiller la Direction Générale de l'INRA pour la mise en place de procédures internes nécessaires à l'application des recommandations formulées par d'autres comités extérieurs institués au plan national ou européen, et des réglementations en vigueur relatives à l'exercice de certaines activités de recherche.

Article 2. Ce Comité est placé auprès du Président de l'Institut qui assure le lien entre le Comité et le Conseil d'administration de l'INRA.

Il est composé de 6 à 12 membres choisis parmi des personnalités extérieures à l'INRA, issues de la société civile ou parmi des personnalités scientifiques reconnues, qualifiées pour leur compétence et leur intérêt pour les questions d'éthique.

Ces membres - dont le Président du Comité - sont nommés pour une durée de quatre ans renouvelable une fois par décision du Président de l'Institut, après consultation du Conseil d'Administration de l'INRA.

Ils sont renouvelés par moitié tous les deux ans, le premier renouvellement ayant lieu par tirage au sort deux ans après l'installation du comité.

Article 3. Le Comité peut être consulté par le Président de l'Institut, soit de sa propre initiative soit à la demande du Conseil d'administration, par le Directeur Général de l'INRA ou par le Président du conseil scientifique de l'INRA.

Le comité peut également se saisir de toute question qu'il juge utile d'examiner, à l'initiative de son Président ou de trois au moins de ses membres.

Article 4. Les recommandations et avis du Comité sont transmis au Président de l'Institut, qui les communique au Conseil d'administration, au Président du Conseil Scientifique qui les communique au Conseil Scientifique, ainsi qu'au Directeur général de l'INRA - qui en assure la diffusion interne.

En particulier, le Comité établit un rapport annuel qui est transmis comme indiqué à l'alinéa ci-dessus.

Le Comité peut en outre décider de rendre publics ses avis et rapports. L'INRA en assure la diffusion.

Article 5. Le Comité se réunit valablement si la moitié de ses membres sont présents et adopte ses avis et recommandations à la majorité qualifiée de ses membres. En cas de partage, la voix de son Président est prépondérante.

Le Président du comité peut inviter à participer aux séances toute personne dont il juge la présence utile.

Article 6. Dans le cadre de sa mission, le Comité peut mettre en place des Groupes de travail ad hoc auxquels il confie, pour une durée définie, un thème de réflexion déterminé.

Article 7. Le support administratif et financier du comité est assuré par l'INRA.

Les crédits nécessaires au fonctionnement du comité sont inscrits au budget de l'INRA.

Le secrétariat du comité est assuré par l'INRA sous l'autorité du Président du Comité.

Article 8. Les frais de déplacement des membres du comité et des experts extérieurs qu'il peut désigner en application de l'article 6 leur sont remboursés. En outre, ils reçoivent une indemnité à l'occasion de leurs fonctions. Le nombre maximal des vacations auxquelles peuvent prétendre annuellement chaque membre du comité et chacun des experts, ainsi que le taux de ces vacations, sont fixées par décision du directeur général de l'INRA.

Le Président du comité arrête annuellement le nombre des vacations effectuées par chaque membre et chaque expert.

Article 9. Le comité peut se doter d'un règlement intérieur précisant les modalités de son fonctionnement.

Article 10. La présente décision sera publiée au *Bulletin officiel de l'Education Nationale*.

Fait à Paris, le 24 Décembre 1998

le Directeur Général
de l'INRA
P. Vialle

le Président
de l'INRA
G. Paillotin

3. Composition du Comité

Ont été nommés membres et Président du COMEPRA, pour une durée de quatre ans à compter du 4 janvier 1999, les personnalités dont les noms suivent :

Président : M. Jean-François Théry, Conseiller d'Etat, Président de la Section du Rapport et des Etudes, Président du Conseil d'Administration du Centre National de Documentation Pédagogique, Président du groupe de travail sur la révision des lois de Bioéthique (2000).

Membres : Mme Odile Bellouin, Secrétaire Générale de la Fédération Générale Agro-Alimentaire.
Mme Christiane Lambert, Agricultrice, Ancienne Présidente du CNJA, Membre du Conseil Economique et Social.

M. Jean-Pierre Dupuy, Philosophe, Professeur à l'Ecole Polytechnique et à l'Université de Stanford, USA.

M. Hervé Le Guyader, Biologiste, Professeur à l'Université de PARIS VI.

M. Jean Didier Vincent, Biologiste, Professeur à l'Institut Universitaire de France et à l'Université Paris XI; Directeur de l'Institut Alfred Fessard (CNRS).

Ont été nommés membres du COMEPRA, pour une durée de quatre ans à compter du 21 juin 1999, les personnalités dont les noms suivent :

M. Patrick du Jardin, Biologiste, Professeur à la Faculté Universitaire des Sciences Agronomiques de Gembloux (Belgique).

M. Jean-Yves Goffi, Philosophe, Maître de conférence à l'Université Pierre Mendès France Grenoble 2.

M. Olivier Godard, Economiste, Directeur de recherche au CNRS.

A été pressenti lors de la séance du 1^{er} décembre 1999 :

M. Guy Paillotin, Ingénieur général des Mines, ancien président de l'INRA et du CIRAD, Président du Conseil de l'Institut National Agronomique.

4. Première proposition de sujets à soumettre au COMEPRA

En prévision de la première réunion du COMEPRA, Florence Burgat et Etienne Landais ont préparé une première liste de sujets que les chercheurs de l'Institut souhaiteraient voir traiter par le Comité. Ces sujets ont été identifiés à l'issue d'une consultation informelle des directeurs scientifiques de l'INRA et de quelques chercheurs qui avaient spontanément manifesté leur intérêt pour les futurs travaux du Comité. Le classement en deux niveaux de priorités a été réalisé par les auteurs de la note à la demande du Président du COMEPRA et ne présente qu'un caractère indicatif.

☞ **Pour quels modèles de développement l'INRA doit-il travailler ?**

Les recherches de l'INRA ne sont généralement pas neutres vis-à-vis des modèles de développement de l'agriculture dans lesquels peuvent s'inscrire leurs futures applications. D'une manière générale, les chercheurs, l'institution, doivent-ils prendre position à cet égard ? Sur quelles bases ? Selon quelles procédures ?

*Cette question a une portée très large dans l'Institut. Elle concerne aussi bien les sciences agronomiques et biologiques que les sciences sociales. Elle est fortement prégnante mais ne présente pas d'urgence particulière. **Priorité 2.***

☞ **Pratiques d'élevage et bien-être animal**

La question qui précède ne se limite pas au domaine de l'élevage, mais elle s'y pose de manière

particulièrement aiguë, en raison des fréquentes mises en cause de certains systèmes d'élevage.

1. Jusqu'où peut-on aller dans ce que l'on fait subir à l'animal d'élevage ?

a) pratiques susceptibles d'être génératrices de souffrance, voire de pathologies : systèmes confinés intensifs : poules pondeuses, veaux en cases, truies à l'attache, lapins sur grillage, etc. ; gavage des oies et des canards...

b) instrumentalisation de l'animal et artificialisation de l'élevage. Exemple : les techniques de contrôle de la reproduction (insémination artificielle, synchronisation hormonale de l'oestrus, transferts d'embryons) participent au processus de privation de l'expression des comportements propres aux espèces concernées, que certains chercheurs proposent de retenir comme critère du bien-être.

2. A quelles conditions l'emploi de certaines techniques visant à accroître les performances de production en élevage est-il légitime ?

a) Biotechnologies. Exemples : administration d'hormones produites par des bactéries génétiquement modifiées, utilisation d'animaux transgéniques (*cf. infra*).

b) Utilisation d'antibiotiques et de facteurs de croissance en alimentation animale.

c) Utilisation de végétaux génétiquement modifiés en alimentation animale.

*Ces questions sont importantes pour de nombreux laboratoires de l'INRA. Elles sont présentes dans le débat social, mais aucune urgence particulière ne s'impose pour le traitement de ce dossier incontournable. **Priorité 2.***

☞ **Expérimentation animale**

1. Jusqu'où l'animal est-il à la disposition du chercheur ? La prise en compte des finalités de la recherche est-elle de nature à fournir un cadre de légitimation de l'expérimentation ? Dans ce cas, qu'en est-il des recherches les plus fondamentales ?

2. Faut-il que l'INRA s'interdise certaines pratiques ? Le COMEPRA pourrait-il donner des avis a priori sur les protocoles ? Selon quelle procédure ?

3. Le COMEPRA pourrait-il examiner le dispositif réglementaire en vigueur (habilitations individuelles et agrément de site, contrôles par les services vétérinaires) et la manière dont l'INRA s'y soumet pour dire si l'Institut devrait ou non se doter de règles supplémentaires, et lesquelles ?

Question sensible dans l'opinion. Avis partagés parmi les nombreux chercheurs concernés. L'INRA souhaite jouer à l'avenir un rôle moteur dans une évolution qu'il a plutôt subie jusqu'à présent et qui devient de plus en plus exigeante au niveau international. La prochaine apparition d'une norme AFNOR de qualité en recherche mérite d'être anticipée, car la labellisation des laboratoires deviendra un argument décisif pour l'obtention de contrats de recherche internationaux. Un avis du COMEPRA sur la situation

*actuelle et sur la politique à suivre en la matière serait très opportun. **Priorité 1.***

☞ **Clonage et transgénèse animale**

1. La technique du clonage animal soulève-t-elle des objections éthiques par elle-même ?

2. Tout progrès dans la maîtrise du clonage chez les mammifères contribue à faciliter le clonage humain, lequel soulève des objections très fortes. L'INRA doit-il tenir compte de ce problème et comment ?

3. Au stade actuel de la recherche, on sait que la technique du clonage produit des dysfonctionnements dans l'organisme des animaux produits, qui sont affectés d'une forte mortalité. Si leur étude n'en est que plus intéressante pour la recherche, on doit se demander jusqu'à quel point on doit persévérer dans une technique qui comporte un taux d'échecs élevé.

4. Comment l'INRA doit-il communiquer sur les recherches qu'il poursuit actuellement sur le clonage ?

5. Est-il légitime de modifier les fonctions physiologiques d'un animal par le biais de la transgénèse pour améliorer ses performances de production, ainsi que cela vient d'être réalisé chez les poissons, ou pour modifier son comportement, comme cela a été proposé pour les oies et les canards, en vue de reculer leur seuil de satiété alimentaire et de les amener ainsi à s'engraisser sans gavage ?

4. Le COMEPRA sera-t-il appelé à valider les projets de recherche dans ces domaines ? Selon quelle procédure ?

*En raison de l'acuité des problèmes posés, de leur spécificité (l'INRA est pratiquement le seul organisme de recherche confronté à ces questions), de la grande sensibilité de l'opinion, la question du clonage et celle de la transgénèse animale sont prioritaires pour l'Institut, bien qu'elles ne concernent directement que quelques équipes. **Priorité 1.***

☞ **Transgénèse végétale**

Des problèmes nombreux et complexes sont soulevés par le développement du génie génétique en production végétale. C'est essentiellement à travers la question des OGM végétaux que le débat social a été engagé sur les biotechnologies. Les questions touchent à la fois à la bioéthique, à l'éthique environnementale (risques de pollution liés à la diffusion incontrôlée des transgènes dans l'environnement), à l'éthique du partenariat, à l'éthique économique et sociale, aux solidarités avec les pays en développement, etc.

Ces questions, qui sont pour une part spécifiques du champ de compétences de l'INRA, et qui concernent de nombreux laboratoires, ont été discutées au cours des dernières années ou sont actuellement en discussion dans de multiples enceintes (comités d'éthique divers, comités d'experts, conseils scientifiques, chambres parlementaires, instances juridictionnelles - Conseil d'Etat, Cour Européenne -, conférence des citoyens, etc.). Les médias se sont largement fait l'écho de ces débats. Ce dossier hautement politique est donc à la fois très riche et très complexe. Des décisions de justice

et de nouvelles décisions politiques vont intervenir prochainement.

Les chercheurs et les autorités de l'INRA sont intervenus à maintes reprises en tentant d'éclairer le débat et en évitant d'arrêter une doctrine ne variant sur ces questions très évolutives. Il est clair que le COMEPRA sera à un moment ou à un autre saisi de tout ou partie de ce dossier, mais il n'est peut-être pas opportun qu'il s'en saisisse d'emblée. **Priorité 2.**

☞ **Ethique environnementale**

1. La recherche doit-elle se préoccuper des conséquences environnementales des systèmes de culture et d'élevage, ou des processus industriels dans lesquels s'inscrivent les applications de ses résultats ? Doit-elle par exemple systématiquement privilégier les systèmes les moins polluants, même lorsque la demande de ses partenaires ne va pas dans ce sens ?

2. Durabilité : l'INRA doit-il intervenir dans le débat sur l'avenir des ressources renouvelables (eaux, sols, biodiversité...) pour les générations futures ?

3. Le respect du principe de précaution s'impose-t-il à la recherche agronomique, et sous quelle forme ? Quelles obligations impose-t-il notamment en matière d'évaluation des risques environnementaux ?

*Thème en émergence, questions encore peu formalisées et débattues dans l'Institut. **Priorité 2.***

☞ **Ethique économique et sociale**

1. Justice redistributive : l'INRA doit-il prendre position sur l'équité ou l'inéquité des soutiens publics à l'agriculture ?

2. Même question à propos du soutien aux exportations sur le marché des commodités, et de la solidarité avec les agricultures des pays en développement : comment conjuguer compétitivité et solidarités internationales ?

3. Biens nécessaires et solvabilité. Citoyens et consommateurs accordent une valeur croissante à la qualité et à la sécurité alimentaires, à la préservation de l'environnement... Cela conduit à une différenciation des marchés qui soulève le problème de l'inégal accès des consommateurs à certains produits en fonction de leurs moyens. Pourtant, ces critères de qualité et de sécurité ne sont-ils pas des biens nécessaires ? La tutelle publique de l'agriculture ne doit-elle pas ordonner ces nouvelles questions sociales en fonction de leur degré de nécessité, en dissociant ce qui peut être rémunéré par le(s) marché(s) et ce qui doit relever d'une approche non marchande, en qualité de bien public ? L'INRA doit-il contribuer à alimenter ce débat ?

*Thème en émergence dans l'INRA, questions encore peu formalisées et débattues. **Priorité 2.***

☞ **Ethique du partenariat**

1. Quelles sont les règles à respecter en matière de partenariat public-privé ?

2. Quelles sont les fonctions spécifiques de la recherche publique face à la recherche privée et aux

stratégies des firmes visant à l'appropriation du vivant (cf. la publication délibérée des résultats obtenus dans le cadre du Généthon) ?

3. Comment préserver l'indépendance et la maîtrise du pilotage de la recherche publique dès lors qu'elle est financée, fût-ce très partiellement, par des partenaires privés ou par des institutions internationales ?

4. La recherche doit-elle préserver sa capacité d'expertise indépendante ? Faut-il pour y parvenir renoncer au partenariat dans certains cas, et les quels ? La recherche publique peut-elle, doit-elle affirmer l'impartialité de son expertise y compris vis-à-vis des pouvoirs publics ? Par quels moyens ?

5. La "demande sociale" émane de partenaires potentiels extrêmement divers (cette diversité est déjà évidente à l'intérieur même du secteur agricole). Sur quels critères faut-il choisir ? Y a-t-il des fondements éthiques à la modulation des règles de tarification et de coopération selon les partenaires ?

Faut-il privilégier les partenaires nationaux par rapport à ceux de l'Union Européenne ? A ceux d'autres pays ? A quels pays sommes-nous liés par des solidarités particulières ?

Ces questions sont extrêmement présentes pour la majorité des chercheurs de l'Institut. L'éthique traditionnelle du service public permet de moins en moins d'y répondre. Les récentes prises de position gouvernementales tendant à améliorer l'impact de la recherche publique sur l'innovation (enrichissement personnel des chercheurs, frontières floues entre le secteur public et le secteur privé, incitations fiscales, etc.), tout en soulignant la réalité du problème, n'ont pas contribué à éclairer ce débat de fond.

*La rédaction d'une charte des bonnes pratiques de partenariat s'impose comme un objectif urgent. Il s'agit d'une problématique originale, sur laquelle l'INRA est en situation de jouer un rôle moteur. **Priorité 1.***

☞ **Ethique de la communication scientifique**

1. Le COMEPRA pourrait-il donner des repères sur la manière de rendre compte des sujets "sensibles", tels que certains de ceux qui sont évoqués ici ?

2. Les chercheurs doivent-ils ou non s'engager à qualité dans le débat public ? Comment dépasser la contradiction entre le devoir de réserve et le devoir d'information et d'alerte ?

3. Que dire de la tendance qu'ont beaucoup de chercheurs à présenter leurs recherches et les perspectives qu'elles ouvrent d'une manière exagérément optimiste quant aux bénéfices et discrète quant aux risques ? Est-il possible d'édicter des règles en la matière ?

Ces questions se posent de manière assez différente selon les sujets. Pour des raisons pratiques, il est donc suggéré que le COMEPRA examine systématiquement ces questions lors de l'instruction de chacun des dossiers dont il se saisira.

II. Activité du COMEPRA

1. Mise en place du Comité et choix des premiers thèmes de réflexion

La première réunion du Comité (20 janvier 1999) a été centrée sur son installation, la définition de ses missions et ses modalités de fonctionnement, l'élargissement de sa composition et le choix de ses premiers thèmes de travail.

a) Installation du Comité : ses missions et ses modalités de fonctionnement

Le Président de l'INRA, G. Paillotin, a rappelé le contexte dans lequel l'idée de mettre en place un comité d'éthique et de précaution à l'INRA a pris forme. Fruit d'une longue maturation, elle a émergé au moment de la célébration du 50ème anniversaire de l'INRA en 1996, sur fond de crise de la vache folle et de controverse sur l'usage des organismes génétiquement modifiés. Ce projet fut encouragé par Madame Noëlle Lenoir, Présidente du Comité d'éthique de l'UNESCO, qui estima qu'une réflexion spécifique dans les domaines de l'agriculture et de l'agro-alimentaire était nécessaire. Dans le même sens, Madame Nicole Le Douarin souligna, lors du cinquantenaire de l'Institut, les particularités de la recherche agronomique et les dangers potentiels qu'elle pouvait receler, étant donné sa capacité de transférer et d'appliquer dans les champs, dans les élevages, voire dans les assiettes, les résultats de la recherche fondamentale.

Ces réflexions prirent toute leur ampleur au moment du clonage par l'INRA du veau "Marguerite", dans la mesure où le décalage constant entre l'acquisition de connaissances dans le domaine de la recherche fondamentale et leur utilisation pour des applications dans l'élevage fut mis en lumière à cette occasion. L'INRA est constamment aux prises avec des problèmes de transfert de savoirs dans sa pratique quotidienne. L'exemple du clonage d'un veau illustre le possible glissement entre le processus de recherche fondamentale et le processus de recherche appliquée. Ce glissement, a encore souligné G. Paillotin, est extrêmement risqué, car si ce sont bel et bien les pairs qui doivent examiner la qualité scientifique des résultats de la recherche fondamentale, il ne leur appartient pas nécessairement de juger de la pertinence de leur application.

Il apparaissait donc important qu'un comité dont les membres seraient externes à l'INRA puisse se pencher sur ces questions, d'autant plus que les comités existants sont centrés sur le domaine biomédical et ne peuvent pas répondre aux interrogations propres à l'Institut. En outre, l'éthique qu'ils pratiquent est fortement marquée par un processus de normalisation, par le rappel de quelques grandes règles morales qui s'imposent à tous et à partir desquelles on dégage des normes de conduite pour les chercheurs, les experts et les praticiens, tout en restant éloignés d'une discussion avec la société. La spécificité du Comité d'éthique et de précaution de l'INRA implique un certain mode de travail. On ne lui demandera pas d'abord de fixer des normes et des règles ; il paraît beaucoup plus intéressant qu'il se pose des questions sur les activités de l'INRA - des questions ordinaires - pour que, petit à petit, s'élaborent des réponses qu'il pourrait mettre au point, en lien avec d'autres comités d'éthique.

Dans le même temps, la création de comités d'éthique auprès des organismes de recherche constitua une orientation fixée par le Premier ministre. Les deux ministres de tutelle ont par suite manifesté leur intérêt pour la mise en place d'un tel comité auprès de l'INRA.

b) Elargissement de la composition du Comité

Des propositions d'élargissement de la composition du COMEPRA ont été émises lors de la réunion du 6 mai 1999 : H. Le Guyader propose de prendre contact avec Patrick du Jardin, Professeur à la Faculté Universitaire des Sciences Agronomiques de Gembloux (Belgique) ; J.P. Dupuy évoque le travail de Jean-Yves Goffi, philosophe, Maître de conférences à l'Université de Grenoble 2, sur le statut éthique de l'animal et suggère son entrée dans le Comité. Enfin, l'idée d'adjoindre un économiste étant retenue, le nom d'Olivier Godard, directeur de recherche au Laboratoire d'économétrie de l'Ecole Polytechnique, spécialiste du

principe de précaution, est avancé. Après discussion, ces trois personnes sont cooptées. Leur nomination sera proposée au Conseil d'Administration de l'INRA.

Guy Paillotin, ancien président de l'INRA, est pour sa part coopté lors de la réunion du 1^{er} décembre 1999.

c) Thèmes de réflexion prioritaires des prochaines réunions

Parmi les sujets soumis au Comité (voir *supra* II.), le clonage animal et la transgénèse animale sont retenus comme premiers thèmes de réflexion, sur la suggestion de H. Le Guyader. Il est entendu que l'examen de ces thèmes devra permettre au Comité d'élaborer et de mettre à l'épreuve sa méthode de travail. La question du partenariat, jugée très importante, est identifiée comme l'un des sujets majeurs sur lequel le Comité aura à travailler ultérieurement.

Des experts de l'INRA seront invités à présenter des exposés sur la transgénèse animale, le clonage animal et les xénogreffes, afin que les membres du Comité puissent commencer à réfléchir à ces questions. Il est également convenu que des mises au point scientifiques pourront être demandées aux membres du Comité, en fonction de leurs compétences. Ces états des lieux de la recherche seront utiles à tous et permettront aux non spécialistes d'acquérir une connaissance minimum des aspects scientifiques et techniques. Dans ce cadre, MM. J.D. Vincent et H. Le Guyader sont sollicités pour deux exposés portant respectivement sur les cellules ES (embryonic stem cells) et sur "la barrière des espèces". Il est en outre décidé qu'un fonds documentaire sera progressivement constitué sur les sujets retenus et mis à la disposition des membres du Comité.

d) Auditions de spécialistes de l'INRA

Exposé de L.M. Houdebine sur la transgénèse animale

Résumé. La transgénèse a commencé dans le monde dans la période 1980-1982. Elle concernait des souris dont les plus intéressantes étaient de plus grande taille que la normale en raison du gène d'hormone de croissance qu'elles portaient. Des lapins, des moutons et des porcs transgéniques ont été obtenus en 1985 et des truites transgéniques en 1986. A la technique de microinjection de gène dans l'embryon précoce est encore la méthode la plus utilisée. L'utilisation de vecteurs rétroviraux ou de transposons ou l'incubation des spermatozoïdes en présence de solution d'ADN ne permet d'obtenir des animaux transgéniques plus facilement chez certaines espèces. Toutes ces opérations sont des additions de gènes en des sites quelconques et non contrôlés du génome.

Le remplacement de gène par recombinaison homologue est possible à condition de pouvoir régénérer un organisme entier à partir des cellules dans lesquelles a eu lieu le remplacement de gène. Cela est le cas pour les souris et chez les souris seulement dont les cellules totipotentes (ES ou EG) peuvent participer à la formation de chimères avec transmission de la mutation à la descendance. C'est désormais également le cas chez les ruminants et probablement pro-chainement chez le porc et peut être le lapin et le rat grâce à la reconstitution d'embryons par la technique de clonage par transfert de noyau.

La transgénèse animale pose plusieurs problèmes éthiques spécifiques.

Le premier concerne l'obtention des animaux transgéniques. Ces opérations, quelque soit la technique utilisée, ont un rendement relativement faible. Elles imposent donc le sacrifice d'un nombre

relativement élevé d'animaux donneurs et receveurs d'embryons selon les espèces concernées. Ce problème est accentué par le fait qu'un nombre non négligeable de lignées d'animaux transgéniques se retrouvent sans utilité car leurs transgènes ne fonctionnent pas de manière satisfaisante. Les techniques impliquant la préparation des embryons par fécondation in vitro ainsi que le transfert de gène suivi d'un clonage réduisent le nombre d'animaux nécessaires pour engendrer les fondateurs de lignées dont on a besoin. On peut donc recommander d'utiliser et de perfectionner ces techniques autant que cela est possible.

L'introduction ou le remplacement de gène par recombinaison homologue reste une opération relativement complexe. Elle permet d'obtenir une expression des transgènes moins aléatoires et de ne plus préparer autant d'animaux transgéniques inutilisables. Elle évite également de modifier au hasard un gène de l'hôte par une insertion intempestive du transgène dans ce gène. La recombinaison homologue est donc recommandée à chaque fois que cela est possible. Une amélioration de la méthode est également justifiée d'un point de vue éthique indépendamment de l'intérêt qu'elle présente scientifiquement.

Plus simplement, des recherches sur des vecteurs réduisant le caractère aléatoire de l'expression des transgènes qu'ils contiennent peuvent contribuer à réduire très notablement l'élimination d'animaux transgéniques inutilisables. Des recherches dans ce sens sont donc justifiées d'un point de vue éthique comme elles le sont pour améliorer la qualité des résultats.

Les transgènes peuvent perturber la santé des animaux et ce d'une manière souvent imprévisible.

Afin de réduire les sacrifices et le mal-être imposé aux animaux transgéniques, il est possible d'appliquer la règle des 3R (remplacer, réduire, raffiner) déjà classiquement mise en oeuvre pour les animaux conventionnels. Pour faire respecter cette pratique, les comités d'éthique locaux composés de chercheurs, de techniciens, d'animaliers et de personnels non directement impliqués dans la recherche auquel il convient d'adjoindre des vétérinaires, au moins lorsque des problèmes particuliers sont posés, pourraient évaluer les projets. De tels comités sont en place dans les pays du nord de l'Europe. Ils pourraient être imposés à tous les pays de l'UE dans les années qui viennent.

Deux attitudes s'affrontent depuis plusieurs années en ce qui concerne la mise en oeuvre de la transgénèse. Le principe du "non à moins que" considère que la transgénèse est fondamentalement inacceptable mais applicable exceptionnellement. Le second principe du "oui mais" accepte le principe de la transgénèse mais exige une limitation de son utilisation autant que cela est possible.

Pour répondre à l'ensemble des situations auxquelles se confrontent les chercheurs on peut considérer qu'une certaine souffrance animale est tolérable s'il s'agit d'animaux transgéniques de laboratoire qui sont préparés en petit nombre pour des études cognitives et non pour être une source de revenus, et dont le sort est largement imprévisible. Une tolérance moins grande vis à vis de la souffrance pourrait être acceptable pour des animaux transgéniques préparés en série comme source

de cellules d'organes, de protéines recombinantes d'intérêt pharmaceutique ou pour la mise au point de nouveaux médicaments pour des patients. Une évaluation au cas par cas pourrait définir si le bienfait apporté aux patients justifie la souffrance connue et imposée aux animaux. Aucune tolérance ne paraît possible pour l'élevage en grand nombre de lignées d'animaux domestiques performants mais dont le bien-être est perturbé par la présence d'un transgène.

Le perfectionnement des techniques de transgénèse animale va rendre progressivement de plus en plus envisageable le transfert de gène dans les cellules germinales humaines. Un nombre très limité de situations justifient en principe de telles interventions. Seule l'acquisition définitive d'une résistance à des maladies graves paraît acceptable. En pratique, la complexité des techniques mais surtout du fonctionnement même des gènes laisse une part d'inconnu qui paraît exagérément élevé par rapport aux résultats attendus. Ceci est d'autant plus vrai que les progrès thérapeutiques et la précision croissante dans le tri des embryons portant une mutation responsable d'une maladie génétique vont dans beaucoup de cas renforcer le caractère aléatoire relatif de la transgénèse utilisée comme méthode de prévention.

La transgénèse appliquée à l'espèce humaine constitue toujours une partie du discours de certains médecins voire de chercheurs. Les personnels qui maîtrisent la transgénèse animale doivent être bien informés et avoir été choisis de manière à ce que leur savoir-faire ne soit pas aisément mal employé à la faveur de propositions attrayantes

Exposé de J.P. Renard sur le clonage animal

Résumé. Classiquement, un clone est un ensemble d'organismes vivants, de cellules, de molécules, d'animaux génétiquement identiques. Prenant en compte l'utilisation du mot "clone" pour désigner des animaux obtenus par transfert de noyaux, le Comité d'éthique du Conseil de l'Europe a proposé d'appeler clone un ensemble d'animaux possédant le même constitution de gènes nucléaires. Mais depuis la naissance de la brebis Dolly, on appelle clone un animal issu du transfert de noyaux, ce qui fait qu'aujourd'hui, lorsque l'on parle de clonage, il faut comprendre "transfert de noyaux" alors que par "clone" on désigne soit un ensemble d'animaux génétiquement identiques, soit un animal issu du transfert de noyaux. Le clonage "reproductif" ne signifie donc pas nécessairement que l'on cherche à reproduire un individu pour reproduire un double, puisque l'animal obtenu pourra être unique car issu de cellules modifiées génétiquement. La notion de clonage "thérapeutique" que l'on commence aussi à utiliser deviendra vite obscure si l'on n'explique pas qu'il s'agit en fait d'obtenir, à partir d'un embryon issu du transfert de noyaux, des cellules totipotentes génétiquement modifiées. Deux ans après l'annonce de

la naissance de Dolly, six veaux "clonés" sont nés dans les installations expérimentales de l'INRA. L'efficacité des techniques utilisées est encore faible. On dénombre dans le monde une quarantaine d'ovins et de bovins clonés. Lorsqu'on utilise des noyaux issus d'embryons (clones "embryonnaires"), le taux de développement initial, jusqu'au stade blastocyste est normal, par comparaison avec les résultats obtenus avec la fécondation in vitro, mais les taux de naissance sont plus faibles (30% au lieu de 50%). Lorsqu'on utilise des animaux issus de cellules différenciées (clones "somatiques"), ce taux est encore beaucoup plus faible, puisque seulement 10% à 15% des embryons transplantés se développent à terme. De façon surprenante, nous constatons qu'environ 30% des gestations avortent très tardivement et que 40% des animaux qui naissent meurent dans les quelques jours ou quelques semaines qui suivent la naissance. Ce chiffre très élevé semble s'expliquer par certaines anomalies concernant le placenta, le système cardiaque et circulatoire, le système immunitaire... Faut-il, à l'exemple du Danemark, refuser de transplanter les embryons issus du transfert du noyaux somatiques ?

Exposé de P. Saï sur les xénogreffes

Résumé. La justification de la greffe de tissus animaux à l'homme relève de la santé publique. En effet, le nombre de malades en attente de greffes est disproportionné par rapport au nombre de donneurs humains potentiels. La question de la xénogreffe ne devrait pas être traitée uniquement de façon globale, mais aussi maladie par maladie. En effet, s'il existe des maladies où la xénogreffe pourrait apparaître très justifiée, par exemple chez un malade atteint d'une insuffisance cardiaque à pronostic vital, la justification est moindre pour d'autres maladies, par exemple chez un diabétique qui vit dans des conditions "acceptables" sans greffe.

Bien que des xénogreffes aient déjà été tentées "épisodiquement", leur généralisation en pratique médicale n'est encore qu'une éventualité. En effet, il existe un obstacle majeur immunologique. Entre un homme et un animal, comment induire une "tolérance", c'est-à-dire faire en sorte qu'un organe animal ne soit pas rejeté immunologiquement par l'homme? Cette question est complexe car il existe différents types de rejets immunologiques que, pour l'heure, nous ne maîtrisons pas totalement. La meilleure compatibilité immunologique entre l'homme et l'animal serait atteinte avec les singes. Toutefois, pour des raisons éthiques (espèces protégées) et sanitaires (passage d'un virus facile du singe à l'homme), l'utilisation du singe comme donneur est exclue. Le bon "compromis" serait de choisir le porc comme donneur. D'ailleurs, au plan de la protection animale, l'utilisation du porc comme donneur potentiel est peut-être moins critiquable, dans nos pays occidentaux, que celle d'autres animaux comme les singes, du fait de la consommation alimentaire de viande de porc.

Toutefois, même avec le porc, qui est un omnivore comme l'homme, la compatibilité physiologique entre l'animal et l'homme doit être mieux étudiée (très peu d'études ont été consacrées à la question de savoir si les différents organes de porc fonctionnent de façon similaire aux organes humains correspondants). Par ailleurs, les risques sanitaires doivent être cernés. La démonstration du risque possible d'un passage de rétrovirus de porc, dans des cellules de primates supérieurs a mis le feu aux poudres. Cette démonstration a conduit à des positions réglementaires sensiblement différentes selon les pays. Compte tenu de ces problèmes potentiels, l'INRA devrait, aux côtés des organismes de recherche médicale, anticiper sur les pressions extérieures qui pourraient s'exercer si la xénogreffe était appliquée cliniquement. Notre organisme devrait par exemple contribuer à la caractérisation, à la qualité et à la sécurité des tissus d'origine animale. Dans la stratégie générale que l'on risque d'avoir à mettre en place, il s'agit d'abord de produire des porcs qui soient les plus adaptés

possibles pour fournir des tissus. Cela peut passer premièrement par "l'humanisation" de porcs, c'est-à-dire l'introduction, dans le génome porcin, de gènes codant pour certaines protéines humaines, destinées, en l'état actuel des choses, à lutter contre le premier stade du rejet immunologique (rejet humoral suraigu). Le nucléus transgénétique ainsi obtenu devra alors être introduit dans un système de production de porcs exempts d'organismes pathogènes spécifiques, destinés à contrôler le risque sanitaire conventionnel. Reste la question d'un risque sanitaire non conventionnel, et notamment du risque rétrovirologique qui est, pour l'heure, très mal apprécié. Notre Unité contribue d'ailleurs à l'évaluation in vitro et in vivo de ce risque.

La possibilité de xénogreffes confronte aussi à une "torture" morale, puisqu'il s'agit de transgresser la barrière interspécifique, ce qui implique bien sûr la transgression de tabous. Pour aborder cette question, nous avons réalisé et publié une enquête d'opinion sur l'acceptabilité sociale des xénogreffes (1). Il s'agissait de comparer l'acceptabilité de xénogreffes de tissus de porc entre deux populations françaises - un échantillon représentatif de la population générale, et des patients atteints d'une maladie chronique invalidante, le diabète, susceptibles de faire l'objet d'une greffe. Ce type d'enquête permet aussi d'amorcer une politique d'information et de dialogue avec la population. Les principaux résultats de cette enquête ont confirmé nos hypothèses de travail. D'abord, une majorité de la population générale accepte l'éventualité d'une xénogreffe. De plus, les diabétiques acceptent significativement plus l'idée d'une xénogreffe que la population générale. L'acceptation du porc comme donneur potentiel est aussi statistiquement plus élevée chez les diabétiques. Il convient de prendre en considération cette opinion des malades potentiellement concernés. Il ne faut toutefois pas s'abriter derrière cette opinion, car notre enquête a également montré que les malades, comme la population générale, ont une piètre connaissance des risques sanitaires des xénogreffes. Enfin, il serait important de savoir si certaines religions n'excluraient pas l'utilisation du porc comme donneur d'organes. Une seule étude - américaine - a approché cette question. Les musulmans américains ne sembleraient pas avoir plus de réticence que les non musulmans. En France, les représentants des diverses confessions religieuses semblent demander de l'information sur une possibilité médicale qu'ils ne rejetteraient pas a priori.

(1) Acceptability of pig xenografts by patients with Type 1 diabetes mellitus and the general population. J-Y Deschamps, L Chaillous, E Gouin, P Saï. *Diabetes Care*, 2000, 23, 412-414

Discussion

Ces exposés ont permis de mieux appréhender la spécificité des questions qui entourent les recherches conduites à l'INRA. Certains points ont été plus particulièrement mis en relief. A titre d'exemple, citons la discussion suivante, qui illustre les débats qui se déroulent au sein du Comité. L.M. Houdebine souligne pour sa part que le problème de dissémination incontrôlée des transgènes concerne essentiellement, s'agissant du règne animal, les poissons et les oiseaux plutôt que les mammifères domestiques. J. P. Dupuy réagit vivement à un article de L.M. Houdebine intitulé " La transgénèse animale et ses risques " (*Le courrier de l'environnement de l'INRA*, n° 23, 1996, pp. 45-55). La question n'est pas de juger un article, précise-t-il, mais de comprendre pourquoi l'auteur est, en l'occurrence, tellement sur la défensive, et pour quelles raisons le style devient, à mesure que l'on avance dans sa lecture, aussi agressif et péremptoire. Des termes tels que "fantasme", "mauvaise foi", "ignorance", "opinion", etc. sont relevés par J.P. Dupuy, dont l'attention est surtout retenue par un paragraphe consacré à la souffrance animale dans lequel des contradictions internes (*non sequitur*) apparaissent. L.M. Houdebine écrit en effet que "*une telle affirmation [celle selon laquelle la transgénèse ferait souffrir les animaux] n'a aucune réalité si elle n'est pas nuancée. Celui qui n'a pas vu des souris transgénétiques s'agiter joyeusement, des lapins transgénétiques songer paisiblement, et des moutons transgénétiques ruminer passivement dans leur milieu habituel d'élevage ne peut parler de cette question*". En clair, poursuit J.P. Dupuy, cela signifie que 99,99 % de la population, n'ayant pas eu le privilège de visiter le laboratoire de l'INRA en question, n'a qu'à se taire. En outre, alors que le paragraphe suivant décrit bel et bien des éléments de souffrance, l'article n'en conclut pas moins que "*la transgénèse n'est donc pas en soi une cause de souffrance pour les animaux*".

Cette discussion est exemplaire à divers égards, comme le souligne J.D. Vincent. Elle augure bien des travaux futurs du Comité. Si L.M. Houdebine a exposé très clairement son point de vue, en adoptant une position discutable sur le plan de l'éthique selon J.D. Vincent, ce dernier déclare néanmoins ne pas adhérer totalement à la critique formulée par J.P. Dupuy. Il est attendu des chercheurs invités qu'ils exposent sans détour leurs opinions et les questions qu'ils se posent, quitte à se placer dans une position de risque. Il ne leur faut pas venir pour plaider la cause d'une recherche, mais bien pour aider à dégager l'ensemble des bénéfices et des dangers liés à certains types de recherches.

En conclusion, deux principes devront guider les membres du Comité : l'appréciation claire des risques d'une part, la prise en compte des problèmes éthiques d'autre part. Trois "acteurs" sont à considérer : la communauté des scientifiques, l'opinion publique, la réflexion éthique.

J.P. Renard, sollicitant l'une des vocations du COMEPRA qui est d'éclairer les chercheurs de l'INRA dans leur démarche, a exprimé ses inquiétudes et ses interrogations sur la légitimité de certaines des recherches menées par son équipe. Sa requête s'alimente par ailleurs des demandes qui lui sont adressées par le public sur le pourquoi du clonage et de la comparaison qu'il a pu faire entre les positions des chercheurs français et ceux des pays anglo-saxons.

Il pose clairement, à propos des clones, la question de la souffrance animale en expérimentation, question déjà identifiée comme objet potentiel de réflexion pour le Comité. Le débat sur le clonage se trouve de ce fait placé sous un éclairage inhabituel. D'autres interrogations concernant d'une part les conséquences d'une application éventuelle du clonage en élevage et d'autre part les chimères sont soulevées.

Le Comité estime être désormais suffisamment informé des aspects scientifiques et techniques afférents au clonage pour "passer aux travaux pratiques", c'est-à-dire à la discussion point par point des questions de J.P. Renard. Il est rappelé que si la vocation du Comité est de mener une réflexion de fond sur les recherches conduites à l'INRA et leurs applications, il se doit aussi de formuler rapidement des réponses précises sur des sujets de circonstance. Une réflexion trop globale sur l'impact de la science sur la société l'éloignerait de sa mission d'appui aux chercheurs de l'INRA.

A la suite de cette discussion, le COMEPRA décide de demander à J.P. Renard de formuler ses questions par écrit afin qu'un travail de fond, débouchant sur un avis, puisse débiter. J.P. Renard reviendra devant le Comité afin de présenter ces questions (*cf. infra*).

Quant aux xénogreffes, le Comité remet à plus tard une réflexion qu'il juge cependant tout à fait importante.

Exposé de J.D. Vincent sur les cellules ES

Résumé. Les cellules ES (pour embryonic stem cells) sont des lignées cellulaires se développant de façon continue tout en conservant leur totipotence. Elles ont été isolées, une première fois, à partir de la masse cellulaire interne du blastocyste de souris et, dans un second temps, à partir de cellules germinales embryonnaires (EG cells). Cultivées sur un tapis de fibroblastes embryonnaires, les ES gardent leurs propriétés ; réintroduites après mutations par recombinaison homologue dans des blastocystes-hôtes, elles permettent d'obtenir des souris -chimères transgéniques.

Des ES maintenues *in vitro* peuvent se différencier en différents types cellulaires sous certaines conditions de culture. On obtient ainsi des "corps embryoides" formés de cellules endothéliales, de fibres musculaires et de cellules nerveuses et des trois lignées hématopoïétiques. En novembre 1998, le groupe de John Gearhart (John Hopkins) a obtenu à partir de cellules germinales humaines (après avortement thérapeutique) des lignées continues. A la même époque, James Thomson et coll. ont préparé (à partir d'embryons humains *in vitro*) des cellules ES. Quatorze blastocystes humains ont ainsi permis d'établir des lignées cultivées pendant 5 à 6 mois montrant une grande activité télomérase.

Les cellules ES réimplantées dans des souris foetales ou adultes démontrent une capacité d'intégration morphologique et fonctionnelle. Une autre possibilité consiste à utiliser des teratomes obtenus dans des souris ayant un déficit immunitaire. Les capacités futures de ces systèmes sont très vastes et on ne peut en dresser la liste exhaustive :

- Embryogénèse humaine *in vitro* après manipulation chromosomique sur le gène cible, conduisant à la formation de corps embryoides avec identification de cellules précurseurs.
- Thérapie de remplacement fondée sur des banques de lignées histocompatibles avec éventuellement modifications des cellules donneuses par manipulation des systèmes HLA (HLA protecteur).
- Transfert nucléaire précédant la formation de corps embryoides.
- Etude d'un gène *in vitro* dans une lignée par suppression du gène.
- Recherches de toxicité *in vitro* utilisables dans les industries pharmaceutiques et agro-alimentaires.

L'homme demeure un cas évidemment très particulier, posant notamment le problème de la spécification du lignage. Les lignées conservent-elles leurs propriétés ? Les risques de contamination sont-ils écartés ? L'utilisation de l'œuf transgénique comme une usine de production pose évidemment des problèmes éthiques dont l'application thérapeutique ne suffit pas à effacer le risque de dérive contraire à la morale.

L'étonnante versatilité des cellules ES est à souligner. Ainsi des cellules ES à différenciation mésenchymateuse peuvent évoluer vers le muscle ou le tendon, selon les conditions mécaniques auxquelles elles sont soumises (pression ou extension). L'obtention de neurones à partir de cellules ES ou de cellules d'hématocarcinomes humains est facile. Des cellules souches nerveuses peuvent se différencier en cellules de la lignée hématopoïétique après implantation dans la moelle osseuse de souris irradiées.

Les possibilités ainsi ouvertes ont un "formidable" avenir en recherche fondamentale. Les réponses éthiques ne sauraient être fondées sur la seule efficacité thérapeutique potentielle.

Exposé de H. Le Guyader sur la barrière des espèces

Résumé. L'espèce est le taxon terminal de la classification le plus important pour la société. Ce sont des espèces qui sont inscrites sur les listes de protection de la nature. Or la définition-même du concept est délicate. Il convient de ne pas mêler deux notions différentes, celle du taxon (groupe d'organismes réels) et celle de la catégorie (niveau du cadre hiérarchique coordonnant les taxons). Pour des taxons de rang élevé (classe, ordre...), l'attribution d'un taxon à une catégorie (ranking) se fait de manière simple. Il n'en est pas de même pour l'espèce. En effet, l'espèce-catégorie peut être définie à partir des mécanismes de formation de l'espèce-taxon, c'est-à-dire l'isolement reproducteur. L'espèce correspond alors à un ensemble d'organismes interféconds dont le flux de gènes se trouve canalisé et ne peut passer à d'autres espèces. Or de nombreuses exceptions échappent à ce cadre simple, et vouloir systématiquement coordonner espèce-taxon et espèce-catégorie crée des incohérences logiques. Par exemple, on peut avoir sous étude le cas d'un mécanisme de spéciation en train de se faire, et pour lequel l'isolement reproducteur n'est pas achevé ; c'est le cas des cercles d'espèces. Il existe également de nombreux cas, principalement en botanique, où il peut y avoir des phénomènes d'hybridation à l'intérieur d'un genre. Enfin, chez les bactéries, il ne faut pas sous-estimer les possibilités de transferts horizontaux, comme le séquençage de génomes entiers l'a récemment démontré. Il faut donc vérifier pour chaque cas la pertinence de la barrière d'espèces supposée a priori infranchissable.

Exposé de J.Y. Goffi sur l'expérimentation animale et le statut éthique de l'animal

Résumé. Il s'agit d'envisager certains problèmes éthiques soulevés par la pratique de l'expérimentation animale. On laisse de côté la question de savoir si l'expérimentation en général, conçue comme une pièce essentielle d'un modèle inquisitoire du savoir, est l'indice d'une attitude de mépris envers la nature et on s'attache plus particulièrement à la question de la souffrance animale. Plusieurs analyses ou attitudes sont envisageables lorsqu'il s'agit d'évaluer cette souffrance.

Il est possible d'estimer que le savoir a une valeur telle qu'elle justifie dans tous les cas l'expérimentation, même lorsque celle-ci provoque d'importantes souffrances. On ne cherchera à limiter celles-ci que dans la mesure où elles risqueraient de fausser l'interprétation scientifique de l'expérience entreprise. Telle est, dans ses grandes lignes, la position de Cl. Bernard.

Il est également possible d'estimer que le savoir n'a qu'une valeur instrumentale : la recherche scientifique est alors conçue comme un moyen, parmi d'autres, de promouvoir le bien-être des créatures dotées de sensibilité. On déterminera alors, au cas par cas, si les souffrances entraînées par telle ou telle expérience, sont justifiées par la promotion du bien-être qui en résultera. Cette analyse est celle des utilitaristes lorsqu'ils élargissent jusqu'aux animaux la sphère de la prise en considération morale.

Il est encore possible de penser que les animaux, ou du moins certains d'entre eux, sont, *en raison de* la complexité de la vie mentale qui est la leur, des êtres tels que ce qui leur arrive leur importe. Une telle capacité en fait des titulaires de droits moraux, lesquels ne sont, en principe, pas négociables, sauf situations exceptionnelles, parmi lesquelles n'entre pas la pratique de l'expérimentation. Cette thèse est celle des partisans des droits de l'animal ; elle peut être assouplie chez ceux qui considèrent que les animaux ont des droits seulement *en fonction de* la complexité de leur vie mentale.

Pour certains enfin, le détour par la théorie morale est inutile et même égarant : c'est une attitude de compassion envers la vie animale qui nous conduit à approuver ou à condamner la pratique de l'expérimentation.

2. Recherche d'une méthode de travail

a) Discussion sur la méthode de travail, introduite par un exposé de J.P. Dupuy

Chargé par le Comité de préparer un exposé méthodologique, J.P. Dupuy rappelle que l'on distingue en philosophie morale d'une part l'éthique normative (le kantisme, l'utilitarisme, l'éthique de la vertu, etc.), d'autre part la méta-éthique qui comprend trois sous-chapitres : l'ontologie, l'épistémologie, et les questions relatives à la justification, sur lesquelles il convient de s'arrêter. Comment, en effet, justifier les propositions éthiques ? On peut distinguer le fondationnalisme, qui part de propositions de base, considérées comme vraies *a priori* et en déduit les propositions éthiques comme des théorèmes d'un système logique. Le fondationnalisme ne semble pas une voie féconde pour le Comité. Mais il existe une autre manière de justifier les propositions éthiques, qui est le cohérentisme.

Le cohérentisme désigne la doctrine de justification des jugements axiologiques selon laquelle la justification d'une croyance est déterminée par la manière dont elle est reliée aux autres croyances. Pour obtenir des croyances justifiées, nous tentons d'instaurer de la cohérence au sein de nos croyances. Suivant le cohérentisme, une croyance est donc justifiée si et seulement si elle fait partie d'un ensemble cohérent de croyances. Une autre distinction porte, au sein du cohérentisme, sur le degré de généralité des croyances, selon que l'on recherche la cohérence entre les croyances particulières ou bien entre les croyances particulières et les croyances larges. On peut estimer que le cohérentisme le plus intéressant est celui qui recherche la cohérence entre des croyances de niveaux de généralité différents, en particulier entre les croyances particulières et les jugements moraux.

Cette doctrine ne signifie pas que l'on doive rendre cohérents tous nos jugements éthiques dans différents domaines, mais que l'on doive mettre en cohérence nos principes et nos intuitions. La démarche est la suivante. Considérons des principes éthiques appliqués à des cas particuliers. Ces applications vont modifier nos intuitions et, du même coup, nos principes. Nos intuitions en matière éthique peuvent être révisables et seront révisées au terme du parcours qui vient d'être décrit. On recherche alors des principes qui permettraient de rendre compte des intuitions, puis on applique les principes ainsi dégagés au cas de départ. Cette application conduit à modifier nos principes. On atteint un point fixe - un équilibre réfléchi - lorsque la boucle est bouclée. On s'efforce donc, par cette démarche, de mettre en cohérence des intuitions modifiées par la réflexion éthique et des principes qui sont le produit de cette réflexion. Il serait très utile, pour apprendre à raisonner ensemble, de faire des exercices pratiques à l'occasion d'une question.

b) la méthode de travail pratiquée par le Comité : une première expérience

Le Comité entend débattre en toute liberté et dans la transparence. Le souci de diversité qui a dirigé sa composition implique une reconnaissance de principe du pluralisme de son inspiration éthique, à l'écart de toute tentation dogmatique. C'est pourquoi le Comité n'a pas fait sienne une approche purement déductive des jugements à partir de principes premiers. Il se propose plutôt de rechercher avant tout des positions qui puissent être acceptées, bien qu'avec des justifications différentes, par diverses théories éthiques, tout en répondant aux intuitions, guidées par l'expérience professionnelle, de ses membres.

De la perspective cohérentiste, le Comité retient la démarche faisant interagir intuitions et repères éthiques à partir de situations définies, dans le but de parvenir à des jugements ajustés aux unes et aux autres. Cette recherche d'équilibre réfléchi est menée de façon suffisamment souple pour permettre une approche casuistique des questions, rapprochant les cas les plus complexes, sur lesquels les intuitions initiales des membres peuvent diverger sensiblement, de cas typiques faisant l'objet d'un plus large accord.

L'importance accordée aux situations à examiner impose au Comité de disposer d'une information scientifique suffisante pour faire surgir les questions et les replacer dans un tableau d'ensemble. C'est l'objet des auditions de spécialistes auxquelles le Comité procède. Ces auditions n'ont cependant pas la prétention de faire des membres du Comité de nouveaux experts des domaines en question. Le Comité a bien en vue que l'ensemble de ces démarches a pour but de lui permettre de formuler des avis ou des recommandations sur des questions jugées importantes pour l'Institut, en particulier celles qui émanent de ses chercheurs.

Le Comité pourrait à l'avenir demander à l'un de ses membres de prendre la responsabilité d'un sujet et de se charger de l'élaboration d'un texte destiné à servir de base de discussion à l'ensemble du groupe. Une telle démarche faciliterait la recherche d'une position consensuelle.

Il est par ailleurs décidé qu'un relevé de conclusions sera désormais adjoint au compte-rendu de chacune des réunions.

3. Avis du Comité relatif au clonage animal

a) Exposé des questions écrites posées par J.P. Renard

1° - Clonage

Le clonage à partir de noyaux de cellules somatiques adultes a permis d'obtenir chez plusieurs espèces de mammifères (ovin, bovin, caprin, souris) des animaux d'apparence physiologique normale. Mais cette technique aboutit aussi fréquemment à des naissances d'animaux dont les fonctions essentielles (cardio-vasculaire, pulmonaire, immunitaire, régulation de la glycémie) sont altérées. Ainsi, chez le bovin, (espèce dont la durée de gestation est la même que chez l'homme), 30 à 40% des gestations établies avec des embryons clonés avortent tardivement, au delà du 5ème mois, ou donnent naissance à des veaux non viables. Ce taux est très élevé puisque dans les conditions naturelles ou même après transfert d'embryons issus de reproduction sexuée, il est inférieur à 5%.

Ces échecs entraînent une souffrance animale pour le fœtus, la mère porteuse ou le jeune veau. Mais ils sont en revanche riches de connaissances nouvelles sur l'origine placentaire de certaines physiopathologies humaines comme le diabète insulino dépendant ou les troubles du système circulatoire. Ces informations obtenues chez le bovin pourraient contribuer à mieux comprendre l'ontogenèse de certaines grossesses à risque chez la femme.

Cependant, même si 60 à 70% des clones sont apparemment normaux, peut-on accepter un taux de défauts de fabrication d'organismes vivants aussi élevé que 30 à 40%, s'agissant de mammifères domestiques ? La question se pose d'autant plus qu'il est possible que ces anomalies du développement embryonnaire soient intrinsèques au clonage parce que dues à des défauts subtils (et non contrôlables) de reprogrammation de l'activité du noyau ?

Pourrait-on mettre en place un accompagnement éthique de nos recherches sur les physiopathologies induites actuellement par le clonage ?

2° - Conséquences d'une application éventuelle du clonage en élevage

a) Aujourd'hui, l'un des enjeux du clonage chez les mammifères domestiques est l'obtention d'animaux à partir de noyaux modifiés génétiquement de façon très précise (transgenèse ciblée) au cours d'une période de culture des cellules donneuses. Cette intégration contrôlée du transgène peut être utilisée ou bien pour inactiver un gène, ou bien pour remplacer l'allèle d'un gène, voire plusieurs allèles de plusieurs gènes. Nous avons mis en oeuvre deux projets, l'un chez le lapin pour créer un modèle animal de la mucoviscidose, l'autre

chez le bovin, pour un remplacement allélique des gènes codant pour des protéines du lait. Un pas pourrait donc être franchi dans ce qui est souvent perçu comme une artificialisation excessive du vivant, puisque que cette technique offrirait, en cas de succès, la possibilité de commencer à confectionner - et non plus seulement à sélectionner - des animaux d'élevage.

Ceci aurait des effets beaucoup plus rapides sur les "fonds génétiques" des races animales. Quelles en seraient les conséquences pour l'image de ces races (le problème a été vécu avec le clone "Marguerite" : l'un des reproches les plus vifs des éleveurs a été que cet animal était de race limousine, une des races symbole d'un élevage "naturel"). L'utilisation des techniques de clonage et de transgénèse ne poserait-elle pas en outre des problèmes particuliers en matière de maintien de la diversité génétique animale ?

b) En l'état actuel des textes (notamment la note de service INRA n° 9953 sur le devenir des animaux issus de travaux de clonage), les perspectives d'application évoquées ci-dessus sont suspendues. La question se pose de savoir comment les mesures réglementaires restrictives qui ont été prises en application du principe de précaution pourraient évoluer à la lumière de connaissances scientifiques nouvelles. Autrement dit, à quelles conditions l'utilisation du clonage et de la transgénèse pourrait-elle devenir acceptable en matière d'amélioration des animaux d'élevage ?

Une dernière question concernait les relations entre la recherche publique et les firmes privées. Elle sera traitée ultérieurement par le Comité.

b) Discussion et élaboration d'un avis

Un débat, dont il n'est pas possible de restituer ici toutes les orientations, s'est instauré sur les différents points soulevés par J.P. Renard dans le but d'aboutir à la rédaction d'un avis. Ce faisant, le Comité satisfait à son souci constant de répondre aux préoccupations des chercheurs de l'INRA.

L'avis dont on trouvera ci-après le texte finalement adopté par le Comité a fait l'objet de plusieurs discussions et d'échanges de courriers au cours desquels les membres ont apporté des modifications successives. Le Comité s'est tout d'abord penché sur le préambule de cet avis, qui fixe l'orientation méthodologique du Comité et l'esprit dans lequel il formule des avis dont le caractère révisable fut maintes fois souligné.

Avis du COMEPRA

Appelé pour la première fois à formuler un avis sur des questions posées par un chercheur de l'INRA, le COMEPRA tient à exprimer son souci de mettre en place un ensemble cohérent de repères de nature à faciliter la réflexion des chercheurs sur les problèmes éthiques auxquels ils sont confrontés. La mise en place de cet ensemble ne peut être que progressive ; elle sera le fruit des travaux et des débats du Comité. Ses avis ne sont en aucun cas des autorisations ou des interdictions. Il s'agit d'avis à la fois situés et révisables, visant à identifier les démarches et procédures souhaitables, ainsi que les conditions à réunir pour organiser ou engager des recherches d'une façon acceptable sur le terrain de l'éthique et de la précaution.

La première question soulève le problème de l'accompagnement éthique des recherches sur le clonage, en raison de la souffrance animale, des anomalies du développement embryonnaire et des physiopathologies induites. Il convient donc de se demander s'il est éthiquement licite, ou du moins acceptable, d'entreprendre des recherches qui présentent de telles conséquences.

./..

3°- Les chimères

Les biotechnologies pourraient développer des chimères associant des éléments issus d'espèces différentes : chimères cellulaires, chimères nucléo-cytoplasmiques. Quelques équipes commencent à étudier le potentiel de développement *in vitro* d'embryons issus du transfert d'un noyau d'une espèce donnée dans les ovocytes d'une autre espèce, notamment des ovocytes de bovins. Il vient d'être montré que ces chimères nucléo-cytoplasmiques pouvaient donner des blastocytes et commencer à s'implanter dans l'utérus d'une femelle du même génotype que le noyau. Même si la mise au point des techniques d'obtention de chimères nucléo-cytoplasmiques revêt un réel intérêt scientifique, elle est difficilement acceptable pour beaucoup de nos contemporains. Le recours aux chimères embryonnaires homme (noyau) / animal (cytoplasme) comme approche expérimentale pour étudier *in vitro* la plasticité fonctionnelle du noyau est une voie de recherche qui pourrait peut-être apporter beaucoup à des études sur la dé-différenciation des cellules humaines et conduire à des thérapies très novatrices par autogreffes. La perspective scientifique semble donc intéressante ; cependant, après une discussion avec les chercheurs du laboratoire, nous avons estimé inopportun de débiter ce type de recherches aujourd'hui, car elles demandent une réflexion plus approfondie. Quel est l'avis du COMEPRA sur ce point ?

Pour répondre à une telle question, il est d'abord nécessaire de connaître les objectifs poursuivis par une telle recherche : à quelles interrogations cherche-t-elle à répondre ? Quels enjeux ?

La recherche sur le clonage s'inscrit certes dans une perspective économique générale visant la production d'animaux améliorés dont les caractères seraient reproductibles sans incertitude. Néanmoins, l'enjeu principal de cette recherche a été présenté au Comité comme une avancée des connaissances fondamentales sur le développement embryonnaire des mammifères.

Le Comité affirme :

- 1) que le progrès des connaissances scientifiques est un bien intrinsèque ; les possibilités ouvertes à la recherche fondamentale sont donc de nature, indépendamment d'une perspective de valorisation économique, à justifier de tels travaux ;
- 2) que la souffrance animale est un mal intrinsèque.

La recherche proposée soulève donc, d'un point de vue éthique, un conflit de valeurs. Le Comité est d'avis que la souffrance animale ne peut constituer un obstacle de principe à l'engagement d'une recherche. Elle doit néanmoins être systématiquement prise en compte et impose une vigilance particulière quant à l'appréciation du bien-fondé de cette recherche et aux conditions de sa mise en oeuvre. Le COMEPRA recommande aux chercheurs concernés d'en délibérer dans un cadre collégial.

Dans le cas présenté, un ensemble de questions et de conditions doivent être prises en compte :

- est-il possible d'atteindre les mêmes objectifs de connaissance en utilisant d'autres modèles expérimentaux qui limiteraient les conséquences négatives induites par la recherche ?
- la souffrance des animaux doit être réduite autant que faire se peut grâce à un suivi vétérinaire rapproché ; il est recommandé qu'elle fasse l'objet d'une surveillance collégiale, notamment pour apprécier le moment éventuel où il conviendrait d'abrèger les souffrances des animaux ;
- le programme doit intégrer l'étude des raisons pour lesquelles les techniques de clonage reconnaissent un taux d'échec aussi élevé et impliquent des souffrances particulières, de façon à rechercher les moyens d'y remédier ; l'échec et la souffrance entraînée ne peuvent être acceptés que si la recherche entreprise intègre leur réduction parmi ses objectifs.
- s'il apparaissait qu'on ne parvenait pas de façon durable à éviter un taux d'échec important, accompagné d'un niveau de souffrance particulièrement élevé, le bien-fondé de la poursuite de ce type de recherche pourrait être remis en cause.

En conséquence, le Comité rend un avis de principe favorable aux recherches sur le clonage animal sous les réserves indiquées. Cet avis sera révisable en fonction du déroulement de la recherche, dont le Comité devra être tenu informé, et au plus tard dans un délai de trois années.

Le Comité s'est demandé s'il devait répondre à la seconde question du moins dans la partie qui concerne "l'image des races animales". Cette interrogation ne concerne pas les programmes de recherche sur le clonage, mais l'éventuelle phase "aval" de ces programmes. Elle est en outre assez peu pertinente car le concept de "race naturelle d'animaux domestiques" n'a aucune consistance. Les races animales ne sauraient être exclues du champ expérimental au seul motif qu'elles seraient un fragment de nature à préserver, alors qu'elles sont en réalité le produit d'une longue intervention humaine. Ainsi la réponse à la question posée est strictement dépendante de la conception philosophique, voire religieuse, de la nature à laquelle chacun se réfère.

Le Comité considère par ailleurs qu'en l'état actuel des connaissances, la note de service INRA n°9953 sur le devenir des animaux issus des travaux de clonage ne peut être qu'approuvée. Ces mesures prises en application du principe de précaution sont actuellement nécessaires, mais susceptibles d'évoluer en fonction du développement des résultats de la recherche, d'où la nécessité d'un réexamen périodique de ces questions.

La troisième question, relative aux chimères, recoupe certains aspects de la première question.

Le Comité a pris connaissance de nombreux travaux existants comportant la réalisation de chimères issues de différentes espèces animales. Il admet que les expériences d'introduction d'un noyau humain dans un cytoplasme animal puissent avoir un intérêt scientifique, en raison notamment du nombre élevé de marqueurs génétiques chez l'homme.

Il donne un avis défavorable, sur le plan éthique, à de tels travaux, qui banalisent et instrumentalisent le matériel génétique humain, en passant outre à l'un des principes qui ont inspiré à ce jour la législation française en matière biomédicale.

Le Comité observe d'autre part que l'INRA s'est jusqu'à présent toujours interdit d'utiliser le matériel génétique humain ; il pense que cette règle doit être maintenue dans l'état actuel des connaissances.

4. Consultations du COMEPRA

a) Devenir des produits issus des recherches sur le clonage et les OGM

H. Le Guyader attire l'attention du Comité sur un article récemment paru dans *Le Figaro* intitulé "Des clones dans nos assiettes". J.P. Renard a laissé entendre à l'auteur de l'article que les veaux clonés étaient vendus à la boucherie. Cet article fut à l'origine d'une discussion entre l'INRA et la Direction générale de l'alimentation (DGAL, Ministère de l'Agriculture et de la pêche) à propos du devenir des produits issus du clonage, puis d'une note de service (ci-dessous) rédigée par la Direction générale de l'INRA à ce sujet.

Un important débat s'était précédemment déroulé au sein de l'INRA sur le sort des produits issus des expérimentations sur des organismes végétaux génétiquement modifiés. L'Institut a considéré qu'il s'était dans un premier temps montré insuffisamment attentif à ce problème, dans la mesure où les récoltes de végétaux génétiquement modifiés étaient traitées comme les autres. La Direction de l'INRA a rapidement réagi, et décidé qu'en l'état des connaissances et du débat social, il était préférable de les détruire systématiquement. De même, s'agissant du clonage, il a été jugé prématuré de mettre sur le marché des animaux clonés ou leurs produits.

H. Le Guyader souligne qu'outre les aspects scientifiques, il conviendrait d'approfondir les questions qui entourent la consommation, notamment d'organismes génétiquement modifiés. Certaines grandes entreprises spécialisées dans l'hôtellerie et les cantines pour entreprises ont, à la demande de leurs clients, écarté les produits contenant des organismes génétiquement modifiés. Cela signifie que les responsables de ces entreprises doivent élaborer un cahier des charges pour leurs fournisseurs, à qui ils demandent de garantir qu'aucun de leurs produits ne comporte d'OGM. Ce souci ne correspond pas à la crainte d'un danger lié à la consommation d'OGM, mais au souci de distribuer des produits que les citoyens agrèent.

Note de service n° 9953 du 6 juillet 1999

Objet :

*Devenir des animaux issus de travaux de clonage
Devenir des animaux ayant consommé des OGM
végétaux*

Complète la note de service n° 99/02 du 5 janvier 1999

1. DIFFUSION TOTALE

La présente note a pour objet de préciser le devenir des animaux issus de travaux de clonage, ainsi que celui des animaux ayant consommé des OGM végétaux, dans le cadre de travaux de recherche et d'expérimentation conduits par l'INRA.

1/ Devenir des animaux issus du clonage

a) Animaux issus de clones somatiques

Il est formellement interdit de procéder à la mise sur le marché de tout produit issu de clones somatiques ainsi que de ces animaux eux-mêmes et de leur descendance. En conséquence, les produits concernés et ceux issus d'animaux qui les auraient consommés à titre expérimental seront systématiquement détruits à l'issue de leur utilisation à des fins scientifiques.

b) Animaux transgéniques

Il est de même rappelé qu'en application des recommandations émises par la Commission de Génie

Biomoléculaire, il est formellement interdit de procéder à la mise sur le marché d'animaux transgéniques ainsi que des produits qui en sont issus.

c) Animaux issus de clones embryonnaires

Dans l'attente d'instructions ministérielles, les mesures d'interdiction susvisées s'appliquent également aux animaux issus de clones embryonnaires.

2/ Animaux ayant consommé des produits issus de plantes transgéniques (rappel)

Il est rappelé qu'en application de la note de service n° 99/02 du 5 janvier 1999, il est formellement interdit de faire consommer les produits de récolte issus des expérimentations OGM par des animaux appartenant à l'INRA ou confiés à l'INRA par des tiers. Lorsque des travaux de recherche et d'expérimentation font appel à l'utilisation d'animaux consommant des produits issus de plantes transgéniques, dans le cadre d'une autorisation de dissémination dûment délivrée par le ministère chargé de l'Agriculture, il est rappelé qu'il est interdit de céder à des tiers ou de mettre sur le marché ces animaux ou les produits qui en sont issus.

3/ Il est précisé que les animaux concernés par les présentes dispositions doivent être envoyés à l'équarrissage avec une information écrite de leur statut.

Un certificat d'équarrissage doit être demandé systématiquement.

Je remercie les unités et centres concernés de se conformer strictement au respect de ces mesures, que nous nous imposons en application du principe de précaution, étant entendu qu'elles pourront évoluer

ultérieurement au regard des connaissances scientifiques acquises et des réglementations applicables.

Le Directeur général de l'INRA
Paul Vialle

Le Comité, après examen et discussion de cette note de service, en approuve le contenu, qui représente à ses yeux une application pertinente du Principe de précaution. Ce débat est jugé exemplaire de l'attention qu'il porte, conformément à sa mission, aux problèmes concrets qui se posent spécifiquement à l'INRA.

b) Avis relatif à la mise en place de comités d'éthique en expérimentation animale

L'INRA, par la personne de J.P. Laplace, adjoint du directeur scientifique "Nutrition humaine et sécurité alimentaire", chargé de la mission "expérimentation animale", consulte le Comité sur l'affaire exposée ci-dessous.

I. Eléments de contexte

1.1. La Mission "Animal"

Les chercheurs sont de plus en plus soucieux d'une pratique de l'expérimentation animale respectueuse des plus grandes exigences morales et scientifiques. L'observation d'un certain nombre d'insuffisances par rapport aux besoins exprimés au sein de l'INRA a conduit le Directeur général de l'INRA, à initier en avril 1999 une mission de réflexion collective visant schématiquement : 1) à améliorer notre maîtrise des aspects techniques et opérationnels, en lien avec les réglementations ; 2) à susciter au sein de l'Institut une réflexion éthique collective ; 3) à élaborer, sur la base des réflexions morales, scientifiques et techniques, un guide de bonnes pratiques de l'expérimentation animale à l'INRA, dans une perspective d'assurance qualité en recherche.

Cette mission, connue sous le nom de "Mission Animal", sert un objectif général selon lequel l'INRA se veut "exemplaire pour tout ce qui concerne l'animal, ... dans ses rapports à l'Homme et à la Société". Elle est organisée autour d'un Comité de pilotage (réunion initiale le 18 mai 1999) et de trois groupes de travail répondant aux trois grands objectifs de la mission. Une réunion générale tenue le 17 septembre 1999 a permis de doter l'ensemble des participants d'un fonds de culture commune dans lequel la philosophie occupe une place importante. De fait, le second objectif de la lettre de mission vise plus particulièrement l'expérimentation animale avec le souhait de faire émerger dans l'Institut une communauté d'opinion validée par le COMEPRA, tandis que le troisième s'intéresse de façon plus large aux différents aspects du bien-être de l'animal. Dans l'un et l'autre cas l'éthique est au coeur de la réflexion, et les responsables de la Mission Animal sollicitent l'autorité morale du COMEPRA en appui à leurs travaux et seront appelés à soumettre au COMEPRA le fruit de certaines de leurs réflexions.

1.2. Le GIRCOR

Depuis avril 1998 J.P. Laplace représente l'INRA, avec l'assentiment du Directeur général, au Conseil d'une

association loi de 1901 créée en 1991 à l'initiative de représentants de l'Industrie pharmaceutique et dénommée GIRCOR (Groupe Interprofessionnel de Réflexion et de Communication sur la Recherche). Après avoir oeuvré à la mise en place dans ces entreprises de groupes restreints dits "comités d'éthique", cette association a élargi son action de sorte que sont aujourd'hui représentés dans son Conseil les Ministères respectivement chargés de la recherche et de l'agriculture, plusieurs grands organismes de recherche (INRA, INSERM, CEA, CNRS) ainsi que les Universités. Mais à la suite d'un colloque organisé le 29 avril 1999, des désaccords se sont exprimés entre les conceptions des représentants du Public et du Privé. Dans ce contexte, la question s'est alors posée de savoir jusqu'où l'INRA pouvait rester partenaire d'une démarche dont nous ne partagerions pas tous les termes.

Deux évolutions qui nous semblent positives sont en cours :

- Pour tenter de concilier les points de vue, un groupe de travail animé par le Professeur C. Milhaud et auquel il a été demandé à J.P. Laplace de participer, a été chargé par le GIRCOR d'élaborer une charte de l'expérimentation animale à laquelle pourraient souscrire tous les partenaires publics et privés. Il nous paraît souhaitable que le COMEPRA puisse se prononcer, le moment venu, sur la teneur du document lorsqu'il sera officiellement proposé par le GIRCOR aux partenaires, et donc à l'INRA.
- Les différences de perception public-privé ont également provoqué une réflexion du GIRCOR sur ses propres structures, pour les rénover et les adapter à une configuration aujourd'hui très différente de ce qu'elle était en 1991, notamment en accordant aux Organismes publics une place importante dans le bureau en charge de conduire les activités du GIRCOR. Très récemment, J.P. Laplace a été pressenti pour participer à cette future configuration.

II. Le projet de Comité d'Éthique inter-Organismes

A la veille du colloque GIRCOR du 29 avril 1999 au cours duquel était attendue une certaine pression des Associations de protection animale, le CNRS a suggéré d'instituer un "Comité National Inter-organismes d'Éthique sur l'Expérimentation Animale". Dans son principe général, cette proposition n'a pas rencontré d'objection de la part des Directions des quelques organismes concernés. Néanmoins la question de fond est posée de savoir s'il est souhaitable de multiplier des instances alors qu'existent dans notre pays un Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) et une Commission Nationale de l'Expérimentation animale (CNEA), et, auprès de notre Institut, le COMEPRA spécifiquement dédié à l'éthique dans le contexte de la recherche agronomique.

La forme nécessairement sommaire du document de travail qui nous a été communiqué le 27 mai 1999 par son promoteur du CNRS a conduit J.P. Laplace à recommander au Directeur général, au delà d'un soutien de principe, de surseoir à toute décision d'accord formel, dans l'attente de la contribution que pourraient apporter d'une part, les chercheurs de l'INRA à travers la mission Animal et d'autre part, le COMEPRA. Ceci a conduit à solliciter le groupe de travail éthique de la Mission, qui s'est consacré spécifiquement à ce dossier au cours de deux réunions les 3 septembre et 19 octobre 1999.

Il en est ressorti que les chercheurs sont résolument opposés à l'idée d'une autorité nationale supplémentaire ; qu'ils sont en revanche très favorables à l'officialisation, dans des formes juridiques appropriées,

de Comités régionaux associant les différents Organismes et Universités présents localement, tout en butant dans leur réflexion sur ce qui peut réellement être proposé comme statut acceptable de tels comités d'éthique ; qu'ils souhaitent clairement que leurs relations avec ces Comités régionaux interorganismes soient cadrées par une procédure acceptée par l'INRA et validée par le COMEPRA ; enfin, que l'hypothèse promue par le GIRCOR d'une fédération des comités régionaux autour d'une charte cosignée exprimant les grands principes leur paraît une proposition intéressante pour la concertation et la communication.

Nous sollicitons donc du COMEPRA :

1. Un avis sur la proposition de mise en place d'un Comité National Interorganismes d'Éthique sur l'Expérimentation animale auquel l'INRA participerait, et sur son articulation avec certaines des attributions d'une part du COMEPRA, et d'autre part des instances nationales existantes (CCNE ; CNEA).
2. Un avis sur la mise en place, le statut, et les attributions de Comités locaux (ou régionaux), et sur les modalités de leur coordination / fédération (charte, comité interorganismes ou autre).
3. Dans un second temps, le COMEPRA sera sollicité pour avis sur les principes de fonctionnement des Comités et sur les critères d'évaluation éthique des protocoles qui font l'objet de réflexions du groupe de travail *ad hoc* de la Mission Animal.

(Pièces jointes)

Avis du COMEPRA

- Consulté, à l'occasion de sa séance du 1^{er} décembre 1999, sur deux points :

1. la proposition du CNRS de mise en place d'un comité national interorganismes d'éthique en expérimentation animale,
2. la création de comités d'éthique régionaux ;

- Considérant qu'il existe déjà des instances nationales d'éthique, en particulier la Commission nationale de l'expérimentation animale (CNEA),

le COMEPRA estime que la création d'une structure nationale supplémentaire n'est pas opportune. De son avis, deux hypothèses peuvent être envisagées :

- soit supprimer la Commission nationale de l'expérimentation animale et la remplacer par un comité interorganismes dont les attributions resteraient à préciser ;
- soit modifier ou préciser les attributions de la Commission nationale de l'expérimentation animale afin qu'elle ne se cantonne pas aux seuls aspects techniques et réglementaires, et qu'elle s'ouvre véritablement au débat éthique.

Le COMEPRA est en revanche favorable à la création au sein de l'INRA de comités d'éthique régionaux qui lui paraissent bien placés pour discuter avec les chercheurs et avoir une vocation pédagogique à l'égard de leur environnement. Ces comités pourraient être un lieu d'échanges entre les chercheurs et les différentes composantes de la société civile.

Ces comités, s'ils étaient mis en place à l'INRA, seraient susceptibles de contribuer à tout partenariat régional avec des structures homologues relevant d'autres organismes, pour organiser des comités d'éthique régionaux interorganismes au sein desquels pourraient être regroupées les compétences et capitalisée la réflexion collective.

Prochains thèmes de travail du comité

Depuis la réunion du 2 février 2000, le Comité a entrepris de se pencher sur son prochain sujet : la dimension éthique des questions posées par la production et l'utilisation des OGM végétaux. Il ne perd pas pour autant de vue les autres sujets qu'il envisage de traiter, et en particulier la demande du Président de l'INRA relative à l'éthique du partenariat.

Les prochains sujets retenus pour les travaux sont les suivants :

- les problèmes posés par la production et l'utilisation des organismes génétiquement modifiés à des fins agronomiques ;
- le Principe de précaution, qui fera l'objet d'une séance de travail, en vue de nourrir le débat sur les OGM ;

l'éthique du partenariat socio-économique.

Diffusion

Ce rapport sera présenté par le Président du Comepra au Conseil d'administration de l'INRA le 26 juin 2000. Il fera l'objet d'une diffusion interne à l'Institut.



Annexe

Chronique des réunions Et des ordres du jour

1. Réunion du 20 janvier 1999

Assistaient à cette réunion inaugurale Messieurs Guy Paillotin, Président de l'INRA et Paul Vialle, Directeur général de l'INRA

- a) Installation du Comité : ses missions et ses modalités de fonctionnement*
- b) Propositions d'élargissement de la composition du Comité*
- c) Thèmes de réflexion prioritaires des prochaines réunions*

2. Réunion du 11 mars 1999

Cette réunion s'est tenue en présence de G. Paillotin, Président de l'INRA. Etaient invités à titre d'experts Louis-Marie Houdebine et Jean-Paul Renard, directeurs de recherche à l'INRA ainsi que Pierre Saï , professeur à l'Ecole nationale vétérinaire de Nantes.

- a) Exposé de L.M. Houdebine sur la transgénèse animale*
- b) Exposé de J.P. Renard sur le clonage animal*
- c) Exposé de P. Saï sur les xénogreffes*
- d) Débat*
- e) Discussion sur la méthode de travail*

3. Réunion du 6 mai 1999

- a) Discussion sur le devenir des produits issus des recherches sur le clonage et des organismes génétiquement modifiés*
- b) Note de service n° 9953*
- c) Retour sur les missions du Comité et sur sa méthode de travail*

4. Réunion du 10 juin 1999

Ont participé, en qualité d'invités, MM. Olivier Godard et Patrick du Jardin.

- a) Exposé de Monsieur Vincent sur les cellules ES*
- b) Etat d'avancement des travaux passés et à venir*

5. Réunion du 5 octobre 1999

Participaient pour la première fois aux travaux du Comité, en tant que membres, MM. O. Godard et P. du Jardin.

- a) Exposé de Monsieur Dupuy sur la méthode de travail dite cohérentiste et ses limites*
- b) Exposé des questions écrites posées par Monsieur Renard*
- c) Discussion autour des questions de Monsieur Renard*

6. Réunion du 1^{er} décembre 1999

Invité : M. Jean-Paul Laplace, directeur de recherche à l'INRA, adjoint du Directeur scientifique "Nutrition humaine et sécurité alimentaire" .

- a) Consultation du COMEPRA au sujet de la mise en place de comités d'éthique interorganismes en expérimentation animale*
- b) Avis du Comité*
- c) Discussion du projet d'avis en réponse aux questions de J.P. Renard*
- d) Propositions d'élargissement de la composition du Comité*

7. Réunion du 2 février 2000

Monsieur Bertrand Hervieu, nouveau président de l'INRA a participé à cette réunion.

Participaient pour la première fois aux travaux du Comité : MM. J.Y. Goffi, en tant que membre, et G. Paillotin, en tant qu'invité.

a) Exposé de J.Y. Goffi sur l'expérimentation animale et le statut éthique de l'animal

b) Exposé de H. Le Guyader sur la barrière des espèces

c) Avis définitif du Comité sur les questions de J.P. Renard

8. Réunion du 2 mars 2000

Invités : MM G. Paillotin et Y. Chupeau, directeur de recherche, directeur de l'unité "Biologie cellulaire" (département Biologie végétale) du centre INRA de Versailles.

a) Exposé de P. du Jardin sur les OGM végétaux

b) Discussion générale, avec Yves Chupeau.

